

**Diplomarbeit**

**Stressfrakturen bei Frauen**

eingereicht von

**Schwabl Eva**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler**

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann**

Gummern, 22.01.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Gummern, 22.01.2025

Eva Schwabl eh.

## Danksagungen

Im Rahmen meiner Diplomarbeit möchte ich meine Dankbarkeit gegenüber den Menschen auszudrücken, die mich während meiner Studienzzeit auf vielfältige Weise unterstützt und begleitet haben.

Zunächst möchte ich mich von ganzen Herzen bei meinen Eltern bedanken. Mit eurer bedingungslosen Unterstützung habt ihr mich durch alle Herausforderungen meines Studiums begleitet, besonders in Zeiten des Zweifels. Ihr habt mir immer das Vertrauen gegeben, dass ich diesen Weg erfolgreich gehen kann. Dafür bin ich euch unendlich dankbar.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Großeltern, die mich mit ihrer Ermutigung und ihrem Vertrauen durch meine Studienzzeit begleitet haben. Eure liebevolle Art und die Zuversicht, die ihr mir entgegengebracht habt, haben mir in herausfordernden Momenten viel Kraft geschenkt.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mir in stressreichen und herausfordernden Phasen des Studiums stets beigestanden haben. Ihr habt mich nicht nur mit wertvollen Ratschlägen, sondern auch mit humorvollen Ablenkungen und gemeinsamen Momenten unterstützt. Eure Freundschaft hat mir stets neue Energie gegeben und mir geholfen, Balance zwischen Studium und persönlichem Wohlbefinden zu finden.

Schließlich möchte ich meinem akademischen Betreuer meinen Dank aussprechen. Ihre fachliche Expertise, ihre aufmerksame Begleitung und die konstruktive Kritik haben wesentlich dazu beigetragen, die Qualität dieser Arbeit zu gewährleisten.

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung und den Beistand all dieser Menschen nicht in ihrer vorliegenden Form entstanden. Ihnen allen gebührt mein tiefster Dank.

## **Zusammenfassung:**

### **Einführung:**

Unter einer Stressfraktur versteht man eine Fraktur, welche durch Mikrorisse in der Knochenarchitektur charakterisiert ist. Die Mikrorisse entstehen durch wiederholte Belastungen über einen längeren Zeitraum.

Stressfrakturen machen ca. 20 Prozent der Erkrankungen im sportlichen Bereich aus. Vor allem Frauen sind durch diverse Risikofaktoren wie ein Ungleichgewicht im Hormonhaushalt, Einnahme von Medikamenten, Unterernährung und Menstruationsbeschwerden häufiger von Stressfrakturen betroffen.

Einer der Hauptfaktoren für die Entstehung von Stressfrakturen ist die negative Energiebilanz. Diese kann durch eine unzureichende Nahrungsaufnahme oder durch einen überdurchschnittlichen Energieverbrauch entstehen. Durch ein chronisches Energiedefizit kann es zu einer Reduktion der Knochendichte kommen.

Vor allem Frauen, welche sportlich aktiv sind, sind häufiger von Stressfrakturen betroffen als Männer. Dies hängt vor allem mit der physiologisch geringeren Knochendichte bei Frauen im Vergleich zur Knochendichte des männlichen Geschlechts zusammen. Besonders bei Sportlerinnen bildet das Ausbleiben der Menstruation, auch bekannt als Amenorrhoe einen maßgeblichen Risikofaktor für die Entstehung einer Stressfraktur. Als Folge der Amenorrhoe kommt es zu einer Abnahme des Östrogenspiegels. Da Östrogen schützend auf die Knochensubstanz wirkt, führt ein Mangel an Östrogen zu einer reduzierten Knochendichte. Dieser Zustand macht die Knochen anfälliger für Frakturen, besonders dann, wenn es zu einem wiederholten und verstärkten Belastungsdruck kommt.

Darüber hinaus spielen auch pharmakologische Einflüsse sowie Nährstoffmängel eine erhebliche Rolle für die Manifestation einer Stressfraktur. Diese Prädispositionsfaktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Fraktur maßgeblich. Zu den pharmakologischen Variablen zählt unter anderem auch die Langzeitanwendung von Glukokortikoiden. Glukokortikoide inhibieren die Aktivität der Osteoblasten, welche für den Knochenaufbau zuständig sind, und stimulieren gleichzeitig die Osteoklastenaktivität, welche für den Knochenabbau verantwortlich sind. Durch die veränderte Dynamik im Knochenstoffwechsel kommt es zu einer Fehlregulation der Knochenzellen. Dies führt zu

einer reduzierten Knochenmasse und lässt das Risiko für eine Osteoporose und für Stressfrakturen drastisch steigen.

In gleicher Weise ist auch eine ausgewogene und ausreichende Absorption von Kalzium und Vitamin D von enormer Wichtigkeit für den Knochenstoffwechsel. Der Knochen benötigt Kalzium vor allem für die Knochenbildung und die Knochenmineralisierung. Vitamin D wird vom Knochen wiederum für die Aufnahme von Kalzium aus dem Darm benötigt und um eine ausreichende Kalziumspeicherung im Knochen zu gewährleisten.

Kommt es zu einem Kalzium- oder einen Vitamin D Mangel wird die Knochenmineraldichte verringert, dadurch wird der Knochen anfälliger für Frakturen. Besonders bei Sportler\*innen, die eine restriktive Diät einhalten oder bei denen eine hohe Trainingsbelastung vorliegt kann es zu einem unzureichenden Kalziumspiegel kommen, was das Risiko für Stressfrakturen erhöht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl anatomische, pharmakologische als auch psychogene Risikofaktoren eine entscheidende Rolle bei der Genese von Stressfrakturen spielen.

### **Material und Methoden:**

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurde eine narrative Literaturrecherche durchgeführt. Die relevante und verwendete Literatur wurde aus Leitlinien, Studien und Fachbüchern zusammengefasst und zitiert.

**Schlussfolgerung:** Das Auftreten einer Stressfraktur ist von diversen Faktoren abhängig und wird von unterschiedlichen Risikofaktoren negativ beeinflusst. Vor allem Frauen sind häufiger von Stressfrakturen betroffen als Männer.

Schlüsselwörter: Stressfraktur, Stressreaktion, Belastungsfraktur

# Abstract

## Introduction:

A stress fracture is a fracture characterized by microscopic microcracks in the bone architecture. The microcracks are caused by repeated loads over a longer period of time. Stress fractures account for about 20 percent of diseases in the sporting field. Women in particular are more likely to be affected by stress fractures due to various risk factors such as an imbalance in the hormonal balance, taking medication, malnutrition and menstrual cramps. One of the main factors for the development of stress fractures is the negative energy balance. This can be caused by insufficient food intake or above-average energy consumption. A chronic energy deficit can lead to a reduction in bone density. Especially women who are active in sports are more often affected by stress fractures than men. This is mainly due to the physiological lower bone density in women compared to the bone density of the male sex. Especially in female athletes, the absence of menstruation, also known as amenorrhea, is a significant risk factor for the development of a stress fracture.

As a result of amenorrhea, there is a decrease in estrogen levels. Since estrogen has a protective effect on the bone substance, a lack of estrogen leads to reduced bone density. This condition makes bones more susceptible to fractures, especially when there is repeated and increased stress pressure. In addition, pharmacological influences and nutrient deficiencies also play a significant role in the manifestation of a stress fracture. These predisposition factors significantly increase the likelihood of a fracture. Pharmacological variables include long-term use of glucocorticoids. Glucocorticoids inhibit the activity of osteoblasts, which are responsible for bone formation, and at the same time stimulate osteoclast activity, which is responsible for bone loss. The altered dynamics in bone metabolism lead to a dysregulation of bone cells. This leads to reduced bone mass and drastically increases the risk of osteoporosis and stress fractures. In the same way, a balanced and sufficient absorption of calcium and vitamin D is also of enormous importance for bone metabolism. Bone needs calcium primarily for bone formation and bone mineralization. Vitamin D is in turn needed by the bone for the absorption of calcium from the intestine and to ensure sufficient calcium storage in the bone. If there is a calcium

deficiency or a vitamin D deficiency, the bone mineral density is reduced, making the bone more susceptible to fractures.

Especially women who are active in sports are more often affected by stress fractures than men. This is mainly due to the physiological lower bone density in women compared to the bone density of the male sex. Especially in female athletes, the absence of menstruation, also known as amenorrhea, is a significant risk factor for the development of a stress fracture. As a result of amenorrhea, there is a decrease in estrogen levels. Since estrogen has a protective effect on the bone substance, a lack of estrogen leads to reduced bone density. This condition makes bones more susceptible to fractures, especially when there is repeated and increased stress pressure. In addition, pharmacological influences and nutrient deficiencies also play a significant role in the manifestation of a stress fracture. These predisposition factors significantly increase the likelihood of a fracture. Pharmacological variables include long-term use of glucocorticoids. Glucocorticoids inhibit the activity of osteoblasts, which are responsible for bone formation, and at the same time stimulate osteoclast activity, which is responsible for bone loss. The altered dynamics in bone metabolism lead to a dysregulation of bone cells. This leads to reduced bone mass and drastically increases the risk of osteoporosis and stress fractures. In the same way, a balanced and sufficient absorption of calcium and vitamin D is also of enormous importance for bone metabolism. Bone needs calcium primarily for bone formation and bone mineralization. Vitamin D is in turn needed by the bone for the absorption of calcium from the intestine and to ensure sufficient calcium storage in the bone. If there is a calcium deficiency or a vitamin D deficiency, the bone mineral density is reduced, making the bone more susceptible to fractures. Especially in athletes who follow a restrictive diet or who have a high training load, there can be insufficient calcium levels, which increases the risk of stress fractures. In summary, anatomical, pharmacological and psychogenic risk factors play a decisive role in the genesis of stress fractures.

### **Material and methods:**

In the course of this diploma thesis, a narrative literature review was carried out. The relevant and used literature has been summarised and cited from guidelines, studies and reference books.

**Conclusion:**

The occurrence of a stress fracture depends on various factors and is negatively influenced by various risk factors. Women in particular are more often affected by stress fractures than men.

**Keywords:** stress fracture, stress reaction

## **Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

Es haben vor diesem Zeitpunkt keine Veröffentlichungen stattgefunden.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen und deren Erklärung</b>	<b>1</b>
<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>1. Die Knochen des menschlichen Körpers</b>	<b>3</b>
<b>2. Definitionen</b>	<b>4</b>
<b>3. Knochenklassifizierung</b>	<b>4</b>
<b>4. Knochenaufbau</b>	<b>6</b>
4.1 <i>Knochenzellen</i>	6
4.2 <i>Knochen trabekel</i>	10
4.3 <i>Knochen mineralisation</i>	12
<b>5. Frakturen Grundlage</b>	<b>13</b>
5.1 <i>Frakturen eingeteilt durch den Entstehungs- bzw. Unfallmechanismus</i>	13
5.2 <i>Stressreaktion</i>	15
5.3 <i>Stressfrakturen</i>	15
5.4 <i>Insuffizienzfrakturen</i>	17
<b>6. Pathophysiologie von Stressfrakturen</b>	<b>18</b>
6.1 <i>Häufigkeit von Stressfrakturen</i>	20
6.2 <i>Lokalisationen und Auftreten von Stressfrakturen</i>	20
6.3 <i>Bildgebung</i>	23
6.4 <i>Einteilung nach Schweregrad der Stressfraktur</i>	25
<b>7. Risikofaktoren für Stressfrakturen</b>	<b>27</b>
<b>8. Hormoneller Einfluss des weiblichen Zyklus auf die Knochenstruktur</b>	<b>29</b>
8.1 <i>Häufigkeit von Stressfrakturen im Geschlechtervergleich</i>	29
8.2 <i>Leptin und Ghrelin</i>	33
8.3 <i>Red Syndrom</i>	34
<b>9. Psychogener Stress</b>	<b>35</b>
<b>10. Einfluss von Medikamenten und Mikronährstoffen</b>	<b>36</b>
10.1 <i>Bisphosphonate</i>	36
10.2 <i>Vitamin D</i>	36
10.3 <i>Chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren</i>	37
10.3 <i>Kalzium</i>	38
10.4 <i>Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs)</i>	39

10.5	<i>Paracetamol</i>	44
10.6	<i>Niedrigdosiertes und hochdosiertes Aspirin</i>	45
10.7	<i>Glukokortikoide</i>	46
10.8	<i>Isoretinoide</i>	48
10.9	<i>Phosphat</i>	49
<b>11.</b>	<b>Behandlung einer Osteoporose</b>	<b>50</b>
11.1	<i>Nicht medikamentöse Therapie</i>	51
11.2	<i>Rehabilitation nach osteoporotischer Fraktur</i>	51
11.3	<i>Medikamentöse Therapie</i>	52
	<b>Diskussion</b>	<b>55</b>
	<b>Material und Methoden</b>	<b>58</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

ACS – Akutes Koronarsyndrom

ACTH – Adrenocorticotropes Hormon

ASS – Acetylsalicylsäure

CRF – Corticotropin-Releasing-Faktor

CT – Computertomographie

DXA – Dual-Röntgen-Absorptiometrie

FGF23 – Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23

GC – Glukokortikoide

KMD – Knochenmarksichte

LEA – Low Energy Availability

MHT – Menopausale Hormonersatztherapie

MSC – Mesenchymale Stammzellen

MRT – Magnetresonanztomographie

NSAIDs – Nichtsteroidale Antirheumatika

OPG – Osteoprotegerin

PGE2 – Prostaglandin E2

PGD2 – Prostaglandin D2

PGF2 $\alpha$  – Prostaglandin F2 $\alpha$

PG – Prostaglandine

PPI – Protonenpumpen-Inhibitoren

PTH – Parathormon

RANKL – Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

SD – Standardabweichung

WHO – Weltgesundheitsorganisation

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des langen Knochens (1)	5
Abbildung 2: Osteon und Haversiankanal (1)	6
Abbildung 3: Trabekelanordnung (3)	11
Abbildung 4: Unterschied Ermüdungsfraktur und Insuffizienzfraktur (6)	17
Abbildung 5: Betroffene Knochengebiete (2)	21
Abbildung 6: Goldstandart MRT Untersuchung; Stressfraktur im Schenkelhals mit deutlicher Ödembildung(2)	23
Abbildung 7: Einteilung der Stressfrakturen nach Schweregrad (2)	25
Abbildung 8: Prostaglandin-abhängige physiologische und pathophysiologische Prozesse/Funktionen (18)	41
Abbildung 9: Überblick Wirkungsweise Glukokortikoide (20)	42

# Einleitung

## 1. Die Knochen des menschlichen Körpers

Muskulatur, Knochen, Sehnen und Bänder bilden gemeinsam das Endoskelett des menschlichen Körpers. Dieses Endoskelett gewährleistet uns Beweglichkeit und Stabilität (4).

Das menschliche Skelett besteht im Erwachsenenalter aus über 206 Knochen. Diese Knochen können unterschiedliche Aufgaben übernehmen. Dazu zählen erstens die Eigenschaft der Stabilität und der Mechanik, wodurch die Bewegung und funktionale Abläufe ermöglicht werden. Zweitens, die Schutzfunktion der Knochen, wodurch Organe wie das Gehirn, das Herz und die Lunge geschützt werden und drittens, die Stoffwechselfunktion der Knochen, wodurch die Speicherung von Kalzium und Phosphor gewährleistet wird. Außerdem unterscheiden sich die unterschiedlichen Knochen je nach Funktion in Größe, Form und Stärke (1).

Die Muskeln fungieren als aktive Komponente, sie sind hauptsächlich für die Bewegung zuständig. Die Knochen, Knorpel, Gelenke und Bänder gehören zur passiven Komponente des Bewegungsapparates und bieten dem menschlichen Körper die nötige Stabilität (1).

Das Knochengewebe ist hochaktiv und kann auf physikalische, endokrine und metabolische Veränderungen im Körper reagieren. Die Entwicklung des Knochens erfolgt durch eine Vielzahl synchroner Ereignisse, welche zur Entstehung des Körpergerüsts führen. Durch eine erhöhte mechanische Belastung reagiert das Skelettsystem mit einer verstärkten Osteogenese. Darunter versteht man den Knochenumbildungsprozess (1).

Die Knochen besitzen während des gesamten Erwachsenenalters ein Reparaturpotenzial, nicht nur für sich selbst, sondern auch für die Mikroumgebung des Knochens. Diese Funktion ermöglicht dem Knochen einerseits die Wiederherstellung des umliegenden Gewebes, sowie einen homöostatischen, funktionellen Zustand zu bewahren. Die Reparaturkapazität des Knochens nimmt jedoch im Laufe des Erwachsenenalters erheblich ab (5).

## 2. Definitionen

- **Unreifer Knochen:** Knochen, welcher noch ungeordnete kollagen Fasern besitzt; auch bekannt als Geflechtknochen
- **Reifer Knochen:** Knochen, welcher aus schichtförmigen und geordneten kollagen Fasern aufgebaut ist
- **Periost:** Knochenhaut; Weichgewebe, welches die Außenseite des Knochens bedeckt; gewährleistet eine periostale Blutversorgung
- **Kortikalis:** äußere Schicht des Knochens, welche besonders dicht ist. Wird auch als Kompakta bezeichnet. Die Kortikalis besteht hauptsächlich aus Osteon
- **Markraum:** Bereich im inneren des Knochens; besteht aus Knochenmark, spongösen Knochen und Fett
- **Osteon:** funktionelle Einheit des Knochens
- **Erythropoese:** Bildung von reifen Erythrozyten aus hämatopoetischen Stammzellen (1).

## 3. Knochenklassifizierung

Die Knochen können je nach Form in lange, kurze und flache Knochen unterteilt werden. Die langen Knochen und die kurzen Knochen entstehen durch die endochondrale Verknöcherung. Zu den langen Knochen zählt beispielsweise der Oberschenkelknochen. Beispiele für die kurzen Knochen wären die Karpalknochen. Die flachen Knochen entstehen durch die intramembranöse Ossifikation, zu den flachen Knochen zählen das Brustbein und die Schädelknochen.

Die langen Knochen können in drei unterschiedliche anatomische Zonen unterteilt werden:

- **Epiphyse:** Diese befinden sich im Bereich der Endabschnitte der langen Knochen; sind von hyalinem Knorpel überzogen und sind an der Gelenkbildung beteiligt; Zudem liegt hier die primäre Quelle des roten Knochenmarks der langen Knochen, in welchem die Erythropoese stattfindet.

- **Metaphyse:** Dabei handelt es sich um die Übergangszone zwischen Epiphyse und Diaphyse; sie enthält bei den Kindern die Epiphysenplatte, welche für das lineare Knochenwachstum verantwortlich ist; die Epiphysenplatte bleibt bis nach der Pubertät knorpelig; nach der Pubertät verknöchert die knorpelige Zone und ist in erster Linie für die Übertragung von mechanischen Lasten zwischen Epiphyse und Diaphyse verantwortlich.
- **Diaphyse:** Die Diaphyse ist der längliche Schaftbereich des Knochens, er besteht hauptsächlich aus Kortikalis und gibt dem Knochen Stabilität; die Diaphyse enthält das gelbe Knochenmark (1).

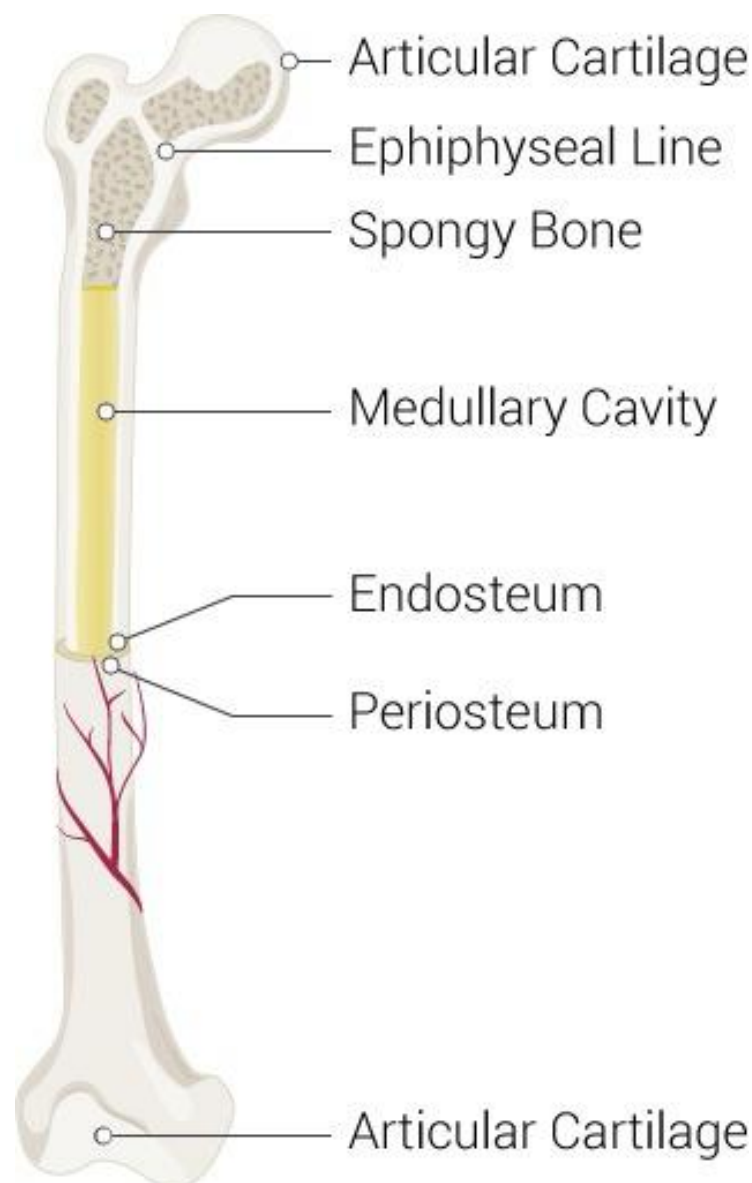


Abbildung 1: Anatomie des langen Knochens (1)

## 4. Knochenaufbau

Histologisch betrachtet zählt das Knochengewebe zum Bindegewebe. Dieses ist in der Lage sich je nach exogener Beanspruchung umzuformen. Die Knochenhärtung entsteht durch die Knochenmineralisierung, weshalb der Knochen der Hauptspeicherort für Kalzium und Phosphat ist (1).

### 4.1 Knochenzellen

Allgemein betrachtet besteht der menschliche Knochen aus drei unterschiedlichen Bestandteilen, dazu zählen die Zellen, die anorganische Matrix und die organische Matrix. Die Knochenmatrix nimmt einen wesentlich größeren Anteil des Gewebes im Knochen ein als die Knochenzellen (3).

Die Matrix besteht aus insgesamt vier Hauptkomponenten. Zu diesen zählen drei organische und ein anorganischer Anteil. Die häufigste Komponente der Knochenmatrix ist Typ – 1 - Kollagen.

Weitere Komponenten der Matrix wären beispielsweise das Knochen-Gla-Protein Osteocalcin, das kalziumbindende und regulierende Glykoprotein Osteonectin und der Wachstumsfaktor-Beta. Die organischen Substanzen bilden die nicht-mineralisierte Matrix des Knochens, auch bekannt als Osteoid (3).

Neben der Knochenmatrix spielen auch die einzelnen Knochenzellen eine große Rolle für den Knochenaufbau. Das Osteon ist die funktionelle Einheit des Knochens, in welchem sich die Osteozyten befinden. Die Osteone sind konzentrisch um eine zentrale Öffnung angeordnet. Diese zentrale Öffnung wird auch als Haversiankanal bezeichnet (1).

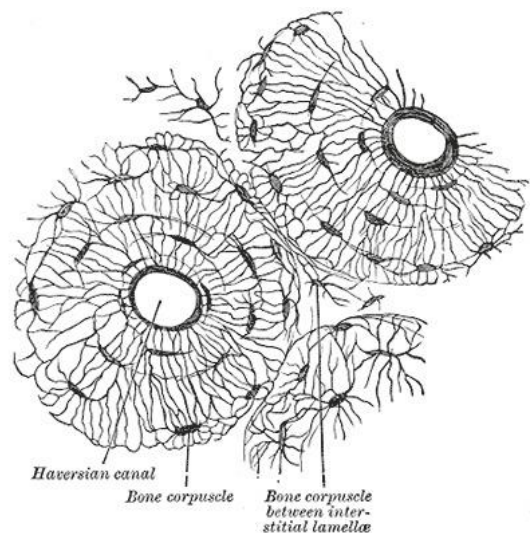


Abbildung 2: Osteon und Haversiankanal (1)

Zu den vier klassischen Knochenzellen zählen die Osteoklasten, die Osteoblasten, die Osteozyten und die sogenannten ruhenden Oberflächenzellen (3). Eine normale Knochenhomöostase wird durch den Gleichgewichtszustand zwischen Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität aufrechterhalten. Am Beispiel des weiblichen Geschlechts sieht man jedoch, dass vor allem bei postmenopausalen Frauen die Osteoklastenaktivität erhöht ist und somit die Gesamtknochenresorption gesteigert wird. Der Knochen wird somit verstärkt geschwächt (5).

Die Osteoblasten besitzen die Funktion, Knochen herstellen zu können. Sie sind dafür verantwortlich, dass kollagene und nicht-kollagene Proteine des Knochens produziert werden. Zusätzlich gehört die ordnungsgemäße Organisation von Kollagenfibrillen und die Mineralisierung des Osteoids zu den Aufgaben der Osteoblasten. Eine Mineralisierung kann nur dann erfolgen, wenn eine ausreichende Menge an Kalzium und Phosphat in der extrazellulären Flüssigkeit vorhanden ist. Die Anwesenheit von diesen beiden Bestandteilen ist wiederum von der Anwesenheit von Parathormon und Vitamin D abhängig.

Zusammenfassend kann man die Osteoblasten als Zellen beschreiben, welche sich um die Integrität der Knochenmatrix kümmern. Zusätzlich sind Osteoblasten in der Lage lokale Faktoren zu erzeugen, welche andere Zellen, wie beispielsweise die Osteozyten, beeinflussen können (3). Die Osteoblasten stammen von undifferenzierten mesenchymalen Zellen ab und besitzen an ihrer Oberfläche Rezeptoren für das Parathormon(PTH), welches in der Nebenschilddrüse gebildet wird und 1,25 – Dihydroxyvitmain D (6).

Während der Bildung des Osteoids kommt es zu einem weiteren Prozess. Einige Osteoblasten werden in der neu gebildeten Knochenmatrix eingeschlossen. Diese Zellen werden dann zu Osteozyten umgewandelt. Diese Osteozyten bilden untereinander durch zytoplasmatische Fortsätze ein dreidimensionales Netzwerk, mit welchem sie nicht nur untereinander, sondern auch mit der Knochenoberfläche verbunden sind und interagieren können. Hypothesen besagen, dass dieses dreidimensionale Netzwerk in der Lage ist, Mikrozerrungen der Matrix zu erkennen und die Information in Signale umwandeln kann. Diese Signale haben einen bedeutenden Einfluss auf die Aktivität der Osteoblasten, der Osteoklasten und der ruhenden Oberflächenzellen (3).

Die Osteozyten sind von einer verkalkten Knochenmatrix umgeben und ihre Hauptaufgabe besteht darin, die im Knochen und extrazellulären Gewebe gegebene Konzentration von Kalium und Phosphor aufrechtzuerhalten (6). Sie bilden den Hauptbestandteil der Knochenzellen, welche im reifen, mineralisierten Knochen vorkommen. Osteozyten sind somit hauptverantwortlich für die Knochenerhaltung. Die Dynamik der Knochenerhaltung ist sehr sensibel gegenüber mechanischen Kräften. Die Osteozyten reagieren nicht nur auf mechanische Belastung, sondern auch auf hormonelle Signale (5).

Der menschliche Knochen reagiert sowohl auf Stress als auch auf hormonelle Veränderungen mit einer ständigen Umgestaltung der Knochenstruktur. Während der Umgestaltung der Knochenstruktur kommt es zur Apoptose einiger Osteozyten. Unter der Apoptose versteht man den programmierten Zelltod. Durch die Apoptose der Osteozyten kommt es zur Aktivierung der Osteoblasten. Die Osteoblasten wiederum aktivieren die Osteoklastendifferenzierung, diese entfernen die veralteten Osteozyten und die Knochenresorption wird eingeleitet (1).

Die Osteoblasten können sich nicht nur zu Osteozyten weiterdifferenzieren, sondern sich auch durch ihre flache Form und ihrer Lokalisation auf der Oberfläche des Knochens verankern. Durch eine dünne Schicht aus nicht-mineralisiertem, fasrigem Gewebe sind die ruhenden Oberflächenzellen von der Knochenmatrix getrennt. Die Aufgabe der ruhenden Oberflächenzellen besteht darin, die fasrige Gewebeschicht aufrechtzuerhalten und somit den Osteoklasten Zugang zur mineralisierten Knochenmatrix zu verwehren. Zusätzlich sind die ruhenden Oberflächenzellen dazu in der Lage, Kollagenasen zu sezernieren. Die Kollagenasen können die Oberflächenschicht des fasrigen Gewebes entfernen, Zellen abrunden und auf diese Weise die Knochenoberfläche freilegen. Somit erhalten die Osteoklasten Zugang zur Knochenoberfläche und können sich am Knochenabbau beteiligen (3). Die Osteoklasten sind auch als „Zerstörer\*innen“ der Knochenmatrix bekannt und besitzen die Hauptaufgabe, den Knochen zu resorbieren (6).

Die vierte Gruppe der Knochenzellen beinhaltet die Osteoklasten. Charakteristisch für diese Knochenzellen sind die großen, vielkernigen Zellen von scheibenförmiger Gestalt. Sie besitzen die Fähigkeit sich mit einem Saugnapfsystem an der Knochenoberfläche anzusaugen, was eine direkte Adhäsion gewährleistet. Zwischen Osteoklasten und Knochenoberfläche entsteht somit ein abgeschotteter Raum, in welchen sie Produkte

sezernieren können, welche den pH - Wert der Mikroumgebung der Knochenoberfläche senken und somit den Knochenabbau in Gang setzen (3).

Das Knochengewebe hat die Eigenschaft, dass es auch im Erwachsenenalter die Fähigkeit besitzt, sich in seiner Form und Struktur zu verändern (3). Beim erwachsenen Menschen überwiegt der Lamellenknochen im Körper. Dieser besteht aus 80% kortikalem und 20% spongiösem Knochen.

Der kortikale Knochen ist hauptsächlich in der Diaphyse der langen Knochen lokalisiert. In diesem Bereich der Knochen ist die Inzidenz von Stressfrakturen am größten (6).

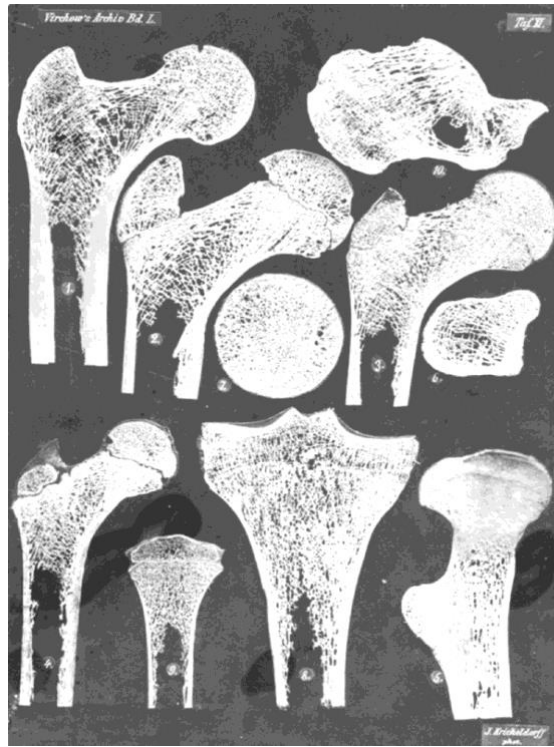
## 4.2 Knochentrabekel

Die Knochen bestehen aus einer äußeren harten Schicht, der sogenannten Kortikalis und einer inneren weichen Schicht, der Spongiosa. Das Innere des Knochens ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl an Trabekeln, welche sich in ihrer Anzahl und Anordnung je nach Knochen unterscheiden. Unter den Trabekeln versteht man kleine Balken aus Knochengewebe, aus welchen der Innenraum der Knochen, die Spongiosa, aufgebaut ist. (3).

In der zentralen Region der Diaphyse eines langen Knochens findet man die größte Dichte der Kortikalis. Diese verringert sich zunehmend sowohl in die mediale als auch in die laterale Richtung des Knochens. Zusätzlich wird im Verlauf auch die kompakte Knochensubstanz zunehmend schwächer. Dieser Umbau setzt sich so lange fort, bis die Kortikalis vollständig in die trabekuläre Struktur der Spongiosa übergeht.

Die seitlichen Begrenzungen des proximalen Schenkelhalses sind der Trochanter Major und medial der Ursprungsort der Adduktoren. Unterhalb des kleinen Trochanters ist der Knochen bereits von spongiösem Material durchbaut und dieser Anteil bildet die Hauptschubstanz bis zum oberen Ende des Knochens. Im proximalen Bereich des Oberschenkelhalses findet man über 50 Trabekel des Knochens, sowohl auf der medialen als auch auf der lateralen Seite. Diese Trabekelsysteme unterscheiden sich in ihrer Verlaufsrichtung, um der mechanischen Belastung optimal standhalten zu können, zusätzlich sind auch unzählige Seitenzweige für zusätzlichen Halt vorhanden (7).

Die unten angeführte Abbildung verdeutlicht die Position der einzelnen Trabekel zueinander. Am ersten Bild, gekennzeichnet mit der Nummer eins, wird ein frontaler zentraler Längsschnitt des Oberschenkelknochens einer 25-jährigen Frau abgebildet. Bild zwei zeigt dasselbe Schnittbild eines Oberschenkelknochens eines 20-jährigen Mannes und Bild drei dieselbe Schnittführung eines Oberschenkelknochens eines 13-jährigen Buben.



**Abbildung 3: Trabekelanordnung (3)**

Die Trabekeln auf der Adduktoreenseite des Knochens sind Strukturen, die Druckkräften standhalten und Scherkräfte eliminieren können. Sie bieten den größtmöglichen Widerstand gegen das Körpergewicht.

Das obere Ende des proximalen Femurs wird entlang der Trabekel komprimiert, ohne sie wäre der Knochen dem Risiko ausgesetzt, unter Druck zu zerbrechen.

Auf der Trochanterseite finden sich ebenfalls Drucktrabekel, die optimal dafür geeignet sind, der durch das Körpergewicht verursachten Spannung standzuhalten und Frakturen zu verhindern. Lange Knochen brauchen in ihrem mittleren Teil eine dickere, kompakte Struktur, da dort die Druck- und Spannkkräfte ihr Maximum erreichen. Diese Kräfte verlaufen parallel und dichter an der Oberfläche, je weiter sie vom Belastungspunkt entfernt sind. Deshalb ist der mittlere Teil des Knochens dichter, um der erhöhten Belastung und dem Quetschungsrisiko besser standzuhalten zu können (3).

### 4.3 Knochenmineralisation

Die Knochenmineralisation wird hauptsächlich über die Calciumhomöostase gesteuert. Täglich wird eine Calciumaufnahme von 1000-1500mg empfohlen, um eine regelrechte Calciumhomöostase zu gewährleisten.

Neben dem Calcium spielt auch der Mineralstoff Phosphat eine wichtige Rolle für den Knochenhaushalt. Wird der menschliche Körper nicht ausreichend mit Calcium und Phosphat versorgt, wird die Mineralisation des Knochens negativ beeinflusst. Folge der Mindermineralisation könnten dann beispielsweise eine reduzierte Knochenmineralisation, Osteomalazie, muskuläre Insuffizienzen aber auch ein erhöhtes Frakturrisiko sein.

Zu einer chronischen Phosphatunterversorgung kann es zum Beispiel durch eine Mangelernährung wie bei Anorexia nervosa, durch eine genetische Erkrankung wie Phosphatdiabetes, durch eine Onkogene Osteomalazie oder durch einen Vitamin D Mangel kommen. Auch durch Medikamente wie Antazida oder Diuretika kann es zu einem Phosphatmangel im Körper kommen.

Die Phosphat- und Calciumhomöostase wird durch das Steroidhormon Calcitriol, das Parathormon und auch durch den FGF23 gesteuert.

Calcitriol ist ein aktiver Metabolit des Cholecalciferol, auch bekannt als Vitamin D. Es ist in der Lage die intestinale und renale Resorption von Calcium zu erhöhen. Durch diese Resorption erhöht sich die Calciumkonzentration im Körper und nicht mineralisierten Knochensubstanzen werden mineralisiert.

Ein erhöhtes PTH führt zu einer Stimulation der Osteoklasten, was eine vermehrte Knochenresorption zur Folge hat. FGF23 ist in der Lage die Phosphaturie in der Niere zu steuern, im gleichen Schritt wird auch die Herstellung von Calcitriol gehemmt (4).

## 5. Frakturen Grundlage

Frakturen können in unterschiedlich Gruppen unterteilt werden. Man unterscheidet beispielsweise eine Einteilung in Bezug auf den Entstehungs- bzw. Unfallmechanismus, der Frakturmorphologie oder nach dem jeweiligen Ausmaß eines begleitenden Weichteilschadens (8).

### 5.1 Frakturen eingeteilt durch den Entstehungs- bzw. Unfallmechanismus

Zu dieser Gruppe gehören die traumatischen und die nichttraumatischen Frakturen. Unter einer traumatischen Fraktur versteht man einen Knochenbruch, welcher durch eine direkte oder indirekte Einwirkung von außen zustande gekommen ist. Vor allem bei Hochrasanztraumata oder Verkehrsunfällen kommt es zu dieser Art von Frakturen.

Die nichttraumatischen Frakturen können in Spontanfrakturen, Insuffizienzfrakturen und Ermüdungsfraktur eingeteilt werden.

Spontanfrakturen sind dadurch gekennzeichnet, dass es zu einer Fraktur des Kochens kommt, ohne eine direkte Gewalteinwirkung von außen zu erfahren. Die Ätiologie dieser Frakturen liegt beispielsweise in lokalen oder generalisierten Erkrankungen des Knochens. Dazu zählen Tumore, Osteomyelitis oder Osteoporose(8).

Ermüdungsfrakturen entstehen in Folge von mehreren Mikrotraumata. Es kommt zu einer wiederkehrenden, moderaten Krafteinwirkung auf den Knochen, dadurch entstehen Mikrorisse in der Trabekelstruktur des Knochens und es kann zur Fraktur kommen (9).

Die dritte Art der nichttraumatischen Frakturen sind Insuffizienzfrakturen. Diese unterscheidet sich von einer Ermüdungsfraktur, auch bekannt als Stressfraktur, durch den folgenden Faktor:

Bei einer Ermüdungsfraktur liegt primär ein normaler, gesunder Knochen vor, bei welchem eine abnormale Belastung zu einer Fraktur führt. Durch kontinuierliche Belastung auf den Knochen kommt es zur Entstehung von mikroskopisch kleinen

Veränderungen im Knochenaufbau in diesem Bereich, bei sonst unauffälligem Knochenstatus.

Typisch sind solche Knochenläsionen vor allem bei jungen, gesunden Patient\*innen, welche vermehrt sportlich aktiv sind. Durch andauernde Überbelastung des Knochens kann sich eine Stressverletzung zu einer Stressfraktur weiterentwickeln. Im Unterschied zu den Insuffizienzfrakturen ist die mechanische Widerstandsfähigkeit und der Aufbau des Knochens bei den Stressfrakturen nicht vorgeschädigt (9).

Bei der Insuffizienzfraktur liegt bereits ein abnormaler Knochen vor, bei welchem eine normale Belastung zu einer Fraktur führen kann (6).

## 5.2 Stressreaktion

Primär reagiert der Körper durch die inadäquate und wiederholende Belastung zunächst mit einer Schmerzsymptomatik im betroffenen Bereich. Wird dieser Schmerz wahrgenommen und die andauernde Belastung ausgesetzt, kann eine Fraktur vermieden werden. Wird der Knochen dennoch weiter verstärkt beansprucht, kommt es zur Entstehung einer Stressreaktion des Knochens (9).

Ähnlich wie bei anderen festen Materialien folgt auch der Knochen dem Wolffschen Gesetz. Wird die Belastung auf den Knochen erhöht, ist er in der Lage sich durch seine elastischen Bestandteile zu verformen und dadurch der Belastung nachzugeben. Wird die Belastung wieder reduziert, so verformt sich der Knochen wieder in seinen Grundzustand zurück. Kommt es jedoch zu einer erhöhten Belastung, welche außerhalb der Spannung des elastischen Bereiches liegt, kommt es zur Entstehung von Mikrofrakturen und zu einer Diskontinuität im Inneren des kortikalen Knochens (6).

## 5.3 Stressfrakturen

Bei dieser Art der Stressreaktion des Knochens ist die Knochenstruktur und die Elastizität des Knochens nicht vorgeschädigt. Vor allem junge Patient\*innen, vermehrt Frauen, sind von Stressfrakturen betroffen. Prinzipiell können Stressfrakturen jedoch in jedem Alter auftreten.

Die Entstehung von Stressfrakturen ist häufig auf eine abnorme und gesteigerte mechanische Belastung des Skelettsystems zurückzuführen, wie sie bei intensiver sportlicher Aktivität oder bei einer plötzlichen Zunahme der körperlichen Belastung auftritt. Diese repetitive Belastung überschreitet die Fähigkeit des Knochens, sich durch Remodeling an die veränderten mechanischen Anforderungen anzupassen.

Im Zuge dessen kommt es zu einer Akkumulation von Mikroschädigungen innerhalb der kortikalen und/oder der trabekulären Knochensubstanz, da der Knochen nicht ausreichend Zeit zur Reparatur erhält. Besonders gefährdet sind hierbei Patient\*innen, die abrupt ihre

Aktivitätsintensität oder -art ändern, wie etwa beim Wechsel zu einer neuen Sportart, beim Training auf ungewohntem Untergrund oder bei einer schnellen Steigerung des Trainingsvolumens ohne adäquate Anpassungsphase.

Zur Vulnerabilitätsgruppe zählen vor allem Ausdauersportler\*innen und Militärrekrut\*innen (9). Eine Stressfraktur ist somit oft ein Ergebnis einer abnormalen zyklischen Belastung des normalen Knochens. Diese Belastung kann dann in weiterer Folge zu einer lokalen kortikalen Resorption und einer Fraktur führen. Die typische Lokalisation von Stressfrakturen ist im Bereich der unteren Extremität. Die Knochenresorption durch die Osteoklasten ist bei der Entstehung einer Stressfraktur höher als der Ersatz des Knochens, welcher durch die Osteoblasten vollzogen wird (6).

## 5.4 Insuffizienzfrakturen

Im Vergleich zu Stressfrakturen liegt beim Phänomen der Insuffizienzfraktur bereits ein geschädigter Knochen vor. Bei dieser Knochenschädigung besteht meist eine verminderte, elastische Resistenz des Knochens (9).

Zu Insuffizienzbrüchen kommt es häufig bei älteren Patient\*innen, oft in Verbindung mit Osteoporose.

Ein Insuffizienzbruch ist in der Regel die Folge aus einem abnormalen Knochen in Kombination mit einer traumatischen oder auch atraumatischen Belastung.

In der untenstehenden Abbildung wird der Unterschied zwischen Stressfrakturen und Insuffizienzfrakturen noch einmal verdeutlicht (6).

	Ermüdungsfraktur	Insuffizienzfraktur
Definition:	Fraktur in Folge von abnormer, chronischer, wiederholter Belastung auf normalem Knochen	Fraktur in Folge von normaler Belastung auf einen abnorm geschwächten Knochen
Epidemiologie:	Mehr Frauen als Männer sind betroffen; am häufigsten junge Frauen	Mehr Frauen als Männer sind betroffen; verringerter BMI, vor allem im höherem Alter
Pathophysiologie:	Abnormale Belastung führt zu einem Umbauprozess im Knochen; wenn die Resorption größer ist als der Ersatz der Knochensubstanz, kommt es zur Entstehung einer Fraktur	Normale Belastung wirkt auf bereits geschwächten Knochen (Osteopenie, metabolische Knochenerkrankung)
Typische Lokalisationen:	Tibia, Fibula, Mittelfußknochen, Oberschenkelhals, Calcaneus, Os naviculare	Sakrum, Acetabulum, Oberschenkelkopf, medialer Femur Kondylus

Abbildung 4: Unterschied Ermüdungsfraktur und Insuffizienzfraktur (6)

## 6. Pathophysiologie von Stressfrakturen

Stressfrakturen entstehen durch Überlastungen eines primär gesunden und intakten Knochens durch wiederkehrende, submaximale Krafteinwirkungen. Diese wiederholte Beanspruchung führt zu einer anhaltenden Schädigung, die sich progressiv steigert. Dadurch kommt es zur Entstehung von Mikrotraumata und Mikrorissen in der Knochengrundsubstanz, welche sukzessive die strukturelle Integrität des Knochens beeinträchtigen. Bei anhaltender Irritation der Knochenstruktur kann es zur Entstehung einer Fraktur kommen (2).

Der Knochen besitzt aufgrund seiner komplexen Architektur eine begrenzte Fähigkeit, mechanische Kräfte aufzunehmen und zu kompensieren. Diese Kapazität wird durch die elastischen Anteile des Knochens, insbesondere durch die kollagenen Fasern und die mineralisierte Matrix, ermöglicht.

Bei mechanischer Belastung ist der Knochen in der Lage, sich bis zu einem gewissen Grad elastisch zu verformen. Überschreiten die einwirkenden Kräfte jedoch die physiologische Belastungsgrenze der Elastizität, entstehen Mikroläsionen in der Knochenstruktur. Diese initialen Schädigungen betreffen vor allem die mineralisierte Matrix und können sich unter fortgesetzter Belastung summieren (2).

Die entstehenden Mikrorisse aktivieren lokale Reparaturmechanismen im Knochen. Dabei kommt es zu einer verstärkten Aktivität des Knochenstoffwechsels, um die Schäden zu beheben. Dieser Prozess, auch bekannt als Knochenumbau (Remodelling), ist durch eine gesteigerte Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten gekennzeichnet.

Die osteoklastische Knochenresorption wird durch Signale aus den geschädigten Bereichen initiiert, wobei apoptotische Osteozyten eine zentrale Rolle spielen. Der programmierte Zelltod der Osteozyten führt zu einer erhöhten Expression von Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL). RANKL fördert die Differenzierung von Osteoklasten aus ihren Vorläuferzellen und aktiviert deren knochenabbauende Funktion (2).

Während dieses Prozesses nimmt die Porosität des Knochens vorübergehend zu, was die strukturelle Stabilität des betroffenen Bereichs weiter verringert. Gleichzeitig wird durch

Osteoblasten neues Knochengewebe produziert, das jedoch zunächst nur aus nicht-mineralisierter Osteoid-Matrix besteht. Diese Osteoid-Matrix benötigt Zeit, um vollständig zu mineralisieren und ihre ursprüngliche Belastbarkeit wiederzuerlangen.

In der Zwischenzeit bleibt der Knochen anfällig für weitere Schäden. Wiederholte mechanische Belastungen während dieser Phase können dazu führen, dass sich die Mikrotraumata zu einer makroskopisch sichtbaren Fraktur ausweiten. Diese Dynamik macht Stressfrakturen besonders gefährlich, da der Knochen während des Umbauprozesses nicht in der Lage ist, seine Funktion vollständig auszuführen.

Zusätzlich führt die gestörte Balance zwischen Knochenresorption und -formation in der Entstehungsphase der Stressfraktur zu einer erhöhten Anfälligkeit für weitere Mikrofrakturen. Dieser Zustand ist besonders kritisch, wenn die Belastung aufrechterhalten oder intensiviert wird, bevor der Umbauprozess abgeschlossen ist (2).

## **6.1 Häufigkeit von Stressfrakturen**

Stressfrakturen stellen eine häufige Verletzungsform bei sportlich aktiven Personen dar und machen bis zu 20 % aller sportmedizinischen Verletzungen aus. Besonders häufig treten sie bei Sportarten mit repetitiver Belastung, wie Leichtathletik, auf. Die Inzidenz ist hierbei sowohl bei männlichen als auch weiblichen Athleten erhöht.

Charakteristisch für Stressfrakturen ist ein schleichender Beginn der Symptomatik. Initial treten Schmerzen nur während oder gegen Ende körperlicher Aktivität auf und sind meist belastungsabhängig. Mit Fortschreiten der Schädigung und unzureichender Entlastung können die Schmerzen jedoch persistieren und auch in Ruhephasen auftreten. Dies deutet auf eine fortgeschrittene Schädigung der Knochensubstanz hin.

Eine frühzeitige Erkennung von Stressfrakturen ist essenziell, um eine Verschlimmerung der Verletzung zu verhindern. Ohne adäquate Behandlung besteht die Gefahr einer Fraktur, die eine längere Ruhephase und in einigen Fällen chirurgische Maßnahmen erforderlich machen kann. Daher ist eine sorgfältige Analyse der Belastungsgeschichte sowie eine frühzeitige bildgebende Diagnostik entscheidend für das Management von Stressfrakturen.

## **6.2 Lokalisationen und Auftreten von Stressfrakturen**

Die Lokalisation der Stressfraktur ist meist von der Sportart oder der körperlichen Belastung abhängig. Beispielsweise sind Leichtathlet\*innen häufiger von Stressfrakturen im Bereich des Os naviculare, der Tibia und der Mittelfußknochen betroffen.

Im Vergleich dazu treten bei Langstreckenläufer\*innen häufiger Stressfrakturen im Bereich der Tibia oder der Fibula auf.

Auch im Arbeitsgebiet des Militärs kommt es häufig zum Auftreten von Stressfrakturen. Vor allem die Calcanei und die Mittelfußknochen sind in diesem Berufsfeld vermehrt betroffen.

Stressfrakturen im Bereich der oberen Extremität treten enorm selten auf. Der Knochen, welcher bei der oberen Extremität am häufigsten betroffen ist, ist die Ulna.

Die unten angeführte Tabelle zeigt einen Überblick über die betroffene anatomische Region und die dazugehörige Gruppe der Athlet\*innen (2).

Anatomische Region	Mögliche Stressfrakturursache und Personengruppe
Klavikula	Z.n. „neck dissection“
Ulna	Alle Spiele mit einem Ballschläger Gewichtheben Rollstuhlfahren, Krücken
Untere Rippen	Rudern, Golf
Lendenwirbelsäule	Joggen, Ballett, Leichtathletik
Sakrum	Joggen
Schenkelhals	Coxa vara, Übergewicht, Läufer
Femurschaft	Läufer
Patella	Basketball
Tibia	Läufer, Golf, Ballett
Malleolus medialis	Sprint-Spring-Athleten
Talus	Sportgymnastik
Metatarsale II und III	Marschieren, Ballett, Joggen, langes Stehen (z. B. Museumswärter)
Sesambeine Großzehe	Leichtathletik, Läufer

**Abbildung 5: Betroffene Knochengebiete (2)**

Beim weiblichen Geschlecht treten Stressfrakturen vermehrt im Bereich des Beckens und in den Mittelfußknochen auf. Kommt es zu Verletzungen und Frakturen im Bereich der Füße und der Knöchel, sollte man nicht nur an Ermüdungsfrakturen denken, sondern auch Faktoren wie Fehlausrichtungen der Achsen in Betracht ziehen.

Diese Fehlausrichtungen können auch ein erhöhtes Frakturrisiko darstellen. Zu ihnen zählen unter anderem eine Hyper- oder Hypopronation des Fußes, ein Pes planus oder ein Pes cavus, ein Vorfuß- oder Hinterfußvarus oder -valgus, eine Tibia vara, ein Genu valgum oder varum, eine Diskrepanz bei der Extremitätenlänge, eine Muskelschwäche oder ein Muskelungleichgewicht.

All die oben genannten Veränderungen können potenzielle Faktoren sein, welche die komplexe Biomechanik und die gewichtstragende Dynamik der unteren Extremität verändern können.

Die Knochen müssen beim Vorliegen einer solchen Veränderung in der Lage sein die Ausrichtungsstörungen bzw. auftretende Mängel auszugleichen. Kommt es zu keiner Kompensation, wird vor allem in Kombination mit vermehrter Belastung die Entstehung einer Stressfraktur positiv beeinflusst (6).

Der proximale Oberschenkelknochen ist in seiner Bewegungsvielfalt eingeschränkt, da das Hüftgelenk in seiner Bewegungsfreiheit limitiert ist. Vielmehr steht eine andere mechanische Funktion des proximalen Oberschenkels im Vordergrund. Er ist dafür zuständig, das Gewicht des Rumpfes zu tragen. Eine besondere Rolle spielt hierbei das Acetabulum, auf welches die meiste Krafteinwirkung kommt. Vor allem der Schenkelhals steht unter enormer Belastung, denn er muss mit seinen Strukturen nicht nur dem Gewicht des Rumpfes, also permanenter Kompression, sondern auch dem Bewegungsumfang des Hüftgelenkes standhalten (7).

### 6.3 Bildgebung

Die Bildgebung spielt eine sehr wichtige Rolle in der Diagnosestellung einer Stressfraktur. Röntgenaufnahmen zeigen allgemein eine sehr geringe Sensitivität bezogen auf die Diagnose einer Stressfraktur.

Die Diagnostik der Wahl ist das MRT des betroffenen Knochens. Die Magnetresonanztomographie zeigt eine besonders hohe Empfindlichkeit und spezifische Bewertung bezogen auf das Auftreten von Knochenmarksödemen, periostalen Reaktionen sowie dem Vorhandensein von kleinsten Bruchlinien auf (2).

In den frühen Phasen einer Stressfraktur zeigt eine radiologische Untersuchung nur eine Sensibilität von ca. 10% für das Auftreten einer Stressfraktur. Erst ca. 2 bis 8 Wochen, nachdem die Symptome erstmals aufgetreten sind, wird die Stressfraktur in der Röntgenaufnahme mit einer Wahrscheinlichkeit von 30% - 70% diagnostiziert.

Je nach Knochen unterscheidet sich die Sensibilität der Diagnostik durch eine radiologische Untersuchung. Für eine genaue Diagnosestellung wird als Goldstandart jedoch eine Magnetresonanztomographie durchgeführt.

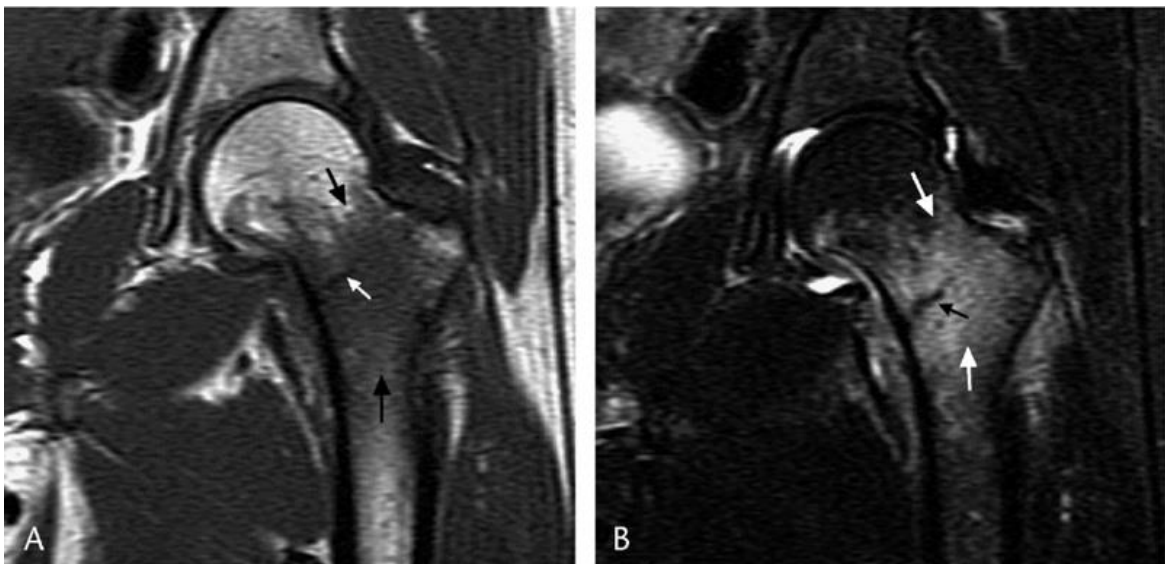


Abbildung 6: Goldstandart MRT Untersuchung; Stressfraktur im Schenkelhals mit deutlicher Ödembildung(2)

Typisch für die frühe Phase einer Stressfraktur ist ein Bereich mit fokaler periostaler Knochenbildung in der MRT-Bildgebung. Auch das sogenannte „graue Kortex – Zeichen“ ist typisch für die anfängliche Phase einer Stressfraktur. Darunter versteht man einen kortikalen Bereich des Knochens, welcher durch eine verminderte Dichte gekennzeichnet ist. Für diese Vergrauung des Kortex ist eine frühzeitige Resorption von Kalziumablagerungen verantwortlich. Zusätzlich ist bereits in der frühen Phase einer Stressfraktur eine Ödem Bildung im betroffenen Bereich im MRT detektierbar. Handelt es sich um bereits stark ausgeprägte Stressfrakturen, können auch Anomalien wie eine Osteopenie, ein schlecht definierter kortikaler Rand des Knochens oder eine diskrete partielle oder vollständige Fraktur des Knochens ersichtlich sein(2).

Zusätzlich zur MRT-Untersuchung kann auch eine Ultraschall Untersuchung zur Diagnosesicherung herangezogen werden. Hiermit können beispielsweise Veränderungen im periostalen Bereich des Knochens und Muskelödeme dargestellt werden. Eine Power – Doppler – Bildgebung kann eine erhöhte Perfusion im betroffenen Bereich anzeigen, dies wäre auch ein Anzeichen für eine Knochenschädigung. Die Ultraschall Untersuchung sollte jedoch nur zusätzlich durchgeführt werden, eine alleinige Diagnosestellung einer Stressfraktur nur mit Hilfe der Sonografie gilt als nicht sicher (2).

## 6.4 Einteilung nach Schweregrad der Stressfraktur

Zu Beginn der Diagnosestellung ist es von enormer Wichtigkeit den Schweregrad der Stressfraktur richtig zu beurteilen. Prinzipiell unterscheidet man kritische und gefährdete Frakturen von weniger kritischen und nicht gefährdeten Frakturen.

Die angeführte Abbildung gibt einen guten Überblick über die Einteilung der Knochen nach ihrem Risiko.

---

High risk
Femoral neck
Anterior midtibia
Navicular
Body of talus
Proximal second metatarsal
Sesamoids
Pars interarticularis
Medium risk
Pelvis
Femoral shaft
Posterior or medial tibia
Medial malleolus
Proximal fifth metatarsal diaphysis
Low risk
Fibula/lateral malleolus
Calcaneus
Cuboid
Cuneiform
Distal metatarsals 2, 3, 4, and 5

---

At-risk fractures require early recognition, early and aggressive nonoperative or operative treatment, and both baseline and follow-up imaging to confirm union.

Adapted from *The Foot and Ankle in Sport*.<sup>28</sup> Copyright 1995, Mosby-Year Book.

---

Abbildung 7: Einteilung der Stressfrakturen nach Schweregrad (2)

Die kritischen Stressfrakturen kennzeichnen sich durch eine Fraktur mit Verschiebung der einzelnen Knochenbestandteile oder einer intraartikulären Beteiligung. Wird eine solche Fraktur diagnostiziert, geht man von einem erhöhten Risiko aus, welches eine sofortige Behandlung mit einer eventuell notwendigen internen Fixierung benötigt. Lokalisationen für „high risk“ Stressfrakturen wären beispielsweise der Oberschenkelhals, das Os naviculare, der vordere Anteil der Tibia sowie der Körper des Os Talus.

Handelt es sich um eine weniger kritische oder nicht gefährdete Fraktur, geht man nach dem sogenannten 2-Phasen-Protokoll vor.

Hierbei steht in der Phase 1 vor allem die Schmerztherapie im Vordergrund. Dies erfolgt durch lokale Physiotherapie und nichtsteroidale und entzündungshemmende Medikamente. Auf eine vermehrte Belastung, wie beispielsweise Sport, sollte verzichtet werden. Das Ziel ist es, die Belastung auf den Bewegungsapparat zu reduzieren.

In der Phase 2 steht die Rückkehr zum Sport im Vordergrund. Diese Phase kann begonnen werden, wenn die Patient\*innen 10-14 Tage schmerzfrei sind, wobei die Belastung zu Beginn noch moderat ausfallen sollte. Nach einem Zeitraum von 3-6 Wochen ist eine allmähliche Zunahme der Trainingsintensität anzudenken.

Am Beispiel von Läufer\*innen kann die Entfernung und die Häufigkeit der Trainingseinheiten langsam gesteigert werden. Die Patient\*innen sollten zu jedem Zeitpunkt schmerzfrei sein, sollte dies nicht der Fall sein, muss die Trainingsintensität verringert werden. Beispiele für „low risk“ Stressfrakturen wären Frakturen im Bereich des Os calcaneus, des Os cuneiforme und des Os metatarsales 2-5 (2).

## 7. Risikofaktoren für Stressfrakturen

Stressfrakturen bei Sportler\*innen können durch eine Vielzahl von Risikofaktoren begünstigt werden (10).

Allgemein kann man bei den Risikofaktoren, welche die Entstehung einer Stressfraktur begünstigen zwischen zwei Subtypen unterscheiden - die extrinsischen und intrinsischen Faktoren (6).

Der Subtyp der extrinsischen Faktoren umfasst das Trainingsprogramm, das Schuhwerk, die Trainingsfläche und die Art des Sportes oder der Belastung. Je nach Sportart sind unterschiedliche Knochen von Stressfrakturen betroffen. So leiden Hürdenläufer\*innen und Sprinter\*innen häufiger an Fußfrakturen, während Langstreckenläufer\*innen häufiger von Oberschenkelhalsfrakturen und Beckenfrakturen betroffen sind.

Die intrinsischen Faktoren sind individueller und für alle Patient\*innen unterschiedlich. Zu den intrinsischen Faktoren zählen das Geschlecht, das Alter, die Rasse und das allgemeine Fitnessniveau. Auch die Konstitution und der Aufbau von Skelett, Muskel, der Gelenke und der biomechanischen Achsen spielen eine erhebliche Rolle (6).

Die höchste Inzidenz an Stressfrakturen weisen Sportler\*innen bis zum 25. Lebensjahr auf. Außerdem ist hervorzuheben, dass Stressfrakturen jeden sportlich aktiven Menschen betreffen können. Ein Drittel der betroffenen Patient\*innen betreibt Hobbysport und zwei Drittel betreiben Elitesport. Das größte Risiko sich eine Stressfraktur zuzuziehen, besitzen Langstreckenläufer\*innen (11).

Auch genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle, da eine familiäre Veranlagung zu einer verringerten Knochendichte das Risiko drastisch erhöhen kann. Zudem sind menstruale Störungen wie beispielsweise eine verspätete Menarche, Zyklen, welche unregelmäßig eintreten oder Amenorrhoe häufig mit einer verminderten Knochendichte assoziiert, was das Frakturrisiko ebenfalls erhöht.

Eine niedrige Knochenmineraldichte, insbesondere in Bereichen wie der Wirbelsäule oder den langen Röhrenknochen, ist ein wesentlicher prädisponierender Faktor für das Auftreten von Stressfrakturen (10).

Darüber hinaus können metabolische Grunderkrankungen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, sowie die Einnahme bestimmter Medikamente, wie zum Beispiel Kortikosteroide, die Knochengesundheit beeinträchtigen und zu einer erhöhten Anfälligkeit für Frakturen führen.

Eine ungünstige Knochengometrie, beispielsweise in Form von Fehlstellungen, kann ebenfalls zu einer ungleichmäßigen Belastung des Knochens beitragen, wodurch die Entstehung von Mikrofrakturen begünstigt wird (10).

Auch ernährungsbedingte Fehler, wie eine unzureichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D, können die Knochenstärke reduzieren. Biomechanische Abnormalitäten, die durch unphysiologische Bewegungsabläufe entstehen, sowie Trainingsfehler, wie eine abrupte Erhöhung der Trainingsintensität oder unzureichende Regenerationszeiten, erhöhen das Risiko zusätzlich.

Schließlich kann auch die Verwendung ungeeigneter oder abgenutzter Ausrüstung, insbesondere von Laufschuhen, die mechanische Belastung des Skelettsystems ungünstig beeinflussen und somit das Risiko für Stressfrakturen erhöhen (10).

## **8. Hormoneller Einfluss des weiblichen Zyklus auf die Knochenstruktur**

### **8.1 Häufigkeit von Stressfrakturen im Geschlechtervergleich**

Das weibliche Geschlecht weist im Vergleich zum männlichen Geschlecht eine höhere Inzidenzrate an Stressfrakturen auf. Die Ursache dafür ist multifaktoriell.

Eine wichtige Rolle spielt die sogenannte „Female Athlete Triad“. Dieser Symptomenkomplex beschreibt mehrere Risikofaktoren und deren Zusammenhänge, welche unter anderem einen negativen Einfluss auf die Knochengesundheit haben. Die „Female Athlete Triad“ fasst unterschiedliche Krankheitsbilder zu einem Komplex zusammen. Sie beschäftigt sich mit den Interaktionen von Essstörungen, Amenorrhoe und Osteoporose auf den weiblichen Körper (6).

Jede einzelne dieser Veränderungen stellt für sich genommen eine erhebliche gesundheitliche Einschränkung dar. Der zugrunde liegende Mechanismus dieses Symptomenkomplexes ist eine negative Energiebilanz. Durch die verringerte Energieverfügbarkeit kommt es zu einer Reduktion des Östrogenspiegels, einem Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhoe) und einer damit verbundenen Verminderung der Knochenmineraldichte. Diese metabolische Dysregulation wird häufig erst durch das Auftreten von Stressfrakturen klinisch ersichtlich (12).

Durch ein sehr komplexes Zusammenspiel zwischen Nährstoffmangel, Hypothalamus- und Östrogenanomalien und beispielsweise einer verzögerten Menarche, kann es zu einer reduzierten Knochenmineraldichte kommen.

Im Geschlechtervergleich unterscheidet sich auch der Knochenaufbau zwischen Mann und Frau. Frauen besitzen allgemein eine schmalere Knochenbreite als Männer. Außerdem besitzen Männer einen höheren Muskelanteil als Frauen, welche die Knochen zusätzlich schützen. Auch die neuromuskuläre Reaktion des weiblichen Skeletts ist im Vergleich zum männlichen Geschlecht verlangsamt (6).

Vor allem bei Frauen im höheren Alter steigt die Porosität der Knochen auf bis zu 46% an. Bei diesen osteoporotischen Patientinnen wird die Knochenresorption gegenüber der Knochenbildung begünstigt.

Die Muskeln im menschlichen Körper sind in der Lage einen Teil der mechanischen Belastung zu dämpfen und bieten somit dem Knochen unter der Muskelschicht einen gewissen Schutzmechanismus. Im höheren Alter wird die Muskelatrophie größer und somit auch die Schutzfunktion für den Knochen geringer.

Dieses Geschehen führt in Kombination mit der Postmenopause bei Frauen dazu, dass das Risiko für eine Fraktur drastisch erhöht wird. Diese Frakturen findet man meist im Bereich der Wirbelsäule, dem Kreuzbein, dem Becken sowie im lateralen Oberschenkel.

In der Krankengeschichte von viele jungen weibliche Läuferinnen, die eine Stressfraktur erlitten, zeigt sich, dass diese in einem späteren Jugendalter die Menarche erhielten. Zusätzlich weisen diese Athletinnen häufig weniger Menstruationsblutungen pro Jahr auf als sportliche Frauen im gleichen Alter. Im späteren Alter zeigt sich bei diesen Athletinnen häufiger eine geringere Knochenmineraldichte vor allem in der Wirbelsäule (6).

Eine Studie von Barrow und Saha ergab, dass ein Östrogensatz in Form der Antibabypille eine schützende Wirkung auf den Knochenabbau hat, wenn sie ein Jahr lang eingenommen wird. Darüber hinaus ist bekannt, dass weibliche Langstreckenläuferinnen eine höhere Inzidenz an Essstörungen haben, was wiederum zu Amenorrhoe oder einen Nährstoffmängel führen kann (6).

Durch die „Female Athlete Triad“, also dem Vorhandensein von Menstruationsstörungen, einem gestörten Essverhalten sowie einer Osteopenie sind Frauen häufiger von einem vorzeitigen Verlust der Knochenmasse betroffen. Durch diesen kann es zur Entstehung einer Stressfraktur kommen.

Vor allem durch einen niedrigen Vitamin D Spiegel, sowie einer verminderten Kalziumzufuhr wird die Knochendichte der jungen Sportlerinnen negativ beeinflusst. Die Knochenmasse reduziert sich auch durch einen erhöhten Energieverbrauch, bzw. durch eine verminderte Energiezufuhr.

Zu diesen Zuständen kommt es beispielsweise durch Essstörungen. Durch ein entstandenes Energiedefizit kommt es zu einer Reduktion des Östrogenspiegels im Körper und der Knochenstoffwechsel wird negativ beeinflusst (11).

Der Begriff der „Female Athlete Triad“ wurde erstmals im Jahre 1993 beschrieben. 2007 wurde die „Female Athlete Triad“ ausführlicher definiert und man zählte eine niedrige Energiebereitstellung (LEA), menstruelle Dysfunktionen und eine Veränderung der Knochendichte dazu. Nicht alle der drei Faktoren müssen erfüllt sein, um die Kriterien einer „Female Athlete Triad“ zu erfüllen.

Durch eine verminderte Zufuhr von Nahrungsmitteln oder einen übermäßigen Energieverbrauch kann zu einer Reduktion der Energieverfügbarkeit im Körper kommen. Diese Verfassung wird auch als "Low Energy Availability" (LEA) bezeichnet. Der Zustand der LEA hat signifikante Auswirkungen auf das metabolische Gleichgewicht und den neuroendokrinen Kreislauf des Menschen.

Kommt es zu einer reduzierten Energieverfügbarkeit im menschlichen Körper, versucht dieser durch eine Vielzahl von physiologischen Anpassungsprozessen den Energiehaushalt wieder zu stabilisieren. Das neuroendokrine System im Körper ist unter anderem für die Regulation von diversen hormonellen Prozessen und der Körperfettmasse zuständig.

Bei optimalen Bedingungen besitzt das Fettgewebe eine wesentliche Rolle in der Regulation des Energiehaushalts. Es fungiert als Reservoir für Leptin, ein Hormon, das dem Hypothalamus Informationen über die energetischen Reserven des Körpers liefert.

Kommt es zum Zustand einer geringen Energieverfügbarkeit im Körper sinkt die Produktion von Leptin, da das Fettgewebe in seiner Gesamtmasse reduziert wird.

Das Hormon Leptin hat eine wichtige Rolle bei der Regulation von Nahrungsaufnahme, Energieverbrauch und Fortpflanzung. Durch den Rückgang von Leptin kommt es zu einer Reduktion der hypothalamischen Aktivität. Die Produktion von gonadotropen Hormonen wie LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) wird reduziert. Dadurch kommt es zu einer Störung der regulären Ovarialfunktion, was wiederum zu einer sekundären Amenorrhoe und verminderten Fertilität führen kann.

Bleibt das Energiedefizit über einen längeren Zeitraum bestehen, kommt es zu einer chronisch niedrigen Energieverfügbarkeit im Körper.

Durch die Chronifizierung reagiert der Körper mit zusätzlichen physiologischen Kompensationsmechanismen. So kommt es zu einer Veränderung der Schilddrüsenhormonproduktion und einer Umstellung des vegetativen Nervensystems. Diese Kompensationsmechanismen zielen darauf ab, den Energieverbrauch des menschlichen Körpers zu reduzieren. Durch diese Anpassungen kommt es dazu, dass die Konsequenzen des Energiedefizits in der Akutsituation gelindert werden, jedoch können die Kompensationsmechanismen zu einem negativen Einfluss auf die Knochengesundheit führen.

Auch die Reproduktionsfähigkeit und die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit kann durch den Zustand eines chronischen Energiedefizites in ihrer Funktion eingeschränkt werden. Vor allem bei jungen sportlich aktiven Frauen steigt das Risiko einer „Female Athlete Triad“ durch das Vorhandensein eines chronischen Energiedefizits enorm an.

Die Triade stellt eine ernsthafte gesundheitliche Bedrohung dar, da sie das Risiko für Osteoporose und Stressfrakturen erhöht (13). Bei Sportlerinnen kann eine zu geringe Aufnahme von Lebensmitteln und eine zu starke körperliche Belastung zu Zyklusstörungen führen. Durch den dadurch erzeugten Stress im Körper, kommt es zu einem Anstieg des Cortisols und des Cortisol– Releasing Hormons (CRH) (13).

## 8.2 Leptin und Ghrelin

Bei Leptin handelt es sich um ein anorexigenes Hormon, also ein Appetit hemmendes Hormon. Die Leptin Absonderung findet in den Adipozyten statt und wird vom Energiestatus reguliert. Es ist in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu durchschreiten und wirkt vorwiegend am Hypothalamus.

Leptin ist der Antagonist zum Hormon Ghrelin. Der Leptin Spiegel im Körper sinkt, wenn die Fettmasse im Körper reduziert wird. Dies kann durch vermehrte körperliche Aktivität erreicht werden.

Ein niedriger Leptin Spiegel, infolge einer erniedrigten Fettmasse, kann zu einer reduzierten GnRH-Freisetzung beitragen. Durch den verminderten GnRH-Spiegel kann es zu einer hypothalamischen Amenorrhoe kommen. Der Leptin Spiegel im Körper ist somit direkt proportional zur Körpermasse.

Durch eine verringerte Fettmasse im Körper kommt es zu einer Erhöhung des Hormons Ghrelin. Ghrelin ist der direkte Gegenspieler zum Hormon Leptin und wird von Zellen aus dem Magen abgesondert. Kommt es zu einer Reduktion der Fettmasse im Körper so steigt der Ghrelin Wert im System an. Er wird somit von der Fettmasse reguliert (14).

### 8.3 Red Syndrom

Das „RED-S“ Konzept ermöglicht es, dass man ein bestehendes Energiedefizit genau identifiziert und dadurch diverse weitere Faktoren, welche einen Einfluss auf die Gesundheit der Sportler\*innen haben, besser beurteilen kann.

Zu diesen Faktoren zählen unter anderem der Hormonhaushalt, metabolische Faktoren, die Knochenzusammensetzung und die Wachstumseigenschaft.

Auch über das Kardiovaskuläre und das Gastrointestinale System können durch das bestehende Energiedefizit Informationen erlangt werden, welche die Performance und die Gesundheit der Sportler\*innen maßgeblich schwächen. Der Unterschied zwischen dem RED-Syndrom und der „Female Athlete Triade“ liegt darin, dass das RED-Syndrom sich sowohl mit Frauen als auch mit Männern beschäftigt. Die „Female Athlete Triade“ beschäftigt sich hingegen ausschließlich mit Frauen (15).

## 9. Psychogener Stress

Auch psychogener Stress kann zur Entstehung von diversen Krankheiten führen, unter anderem zählen dazu Stressfrakturen.

Die Inzidenz von Erkrankungen, welche durch psychogenen Stress verursacht wurden, stieg in den letzten Jahren deutlich an. Stress kann zu einem Verlust der Homöostase und zum Rückgang des endokrinen Systems führen und hat somit negative Auswirkungen auf diverse Organe vor allem in der Wachstumsphase.

Durch chronischen, psychogenen Stress kommt es auch zu einer Nebennierenvergrößerung, einer Thymusatrophie, sowie einem verminderten Nierengewicht und einem reduzierten Nierenvolumen.

Vor allem mit Bezug auf die Nierenfunktion kann oxidativer Stress zu einer verringerten Synthese von aktivem Vitamin D führen und somit den Knochenstoffwechsel maßgeblich beeinflussen.

Eine Einschränkung der Nierenfunktion fördert somit die Knochenresorption, daraus resultiert eine Hypokalzämie und eine erhöhte Nebenschilddrüsenhormonaktivität.

Die Nebenniere sondert Steroidhormone ab. Verändert sich durch eine eingeschränkte Nebennierenfunktion der Steroidhormonspiegel, wird auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (HPA) und das sympathische Nervensystem beeinflusst. Als Resultat folgt meist eine Unterdrückung des Wachstumshormonspiegels, was somit zu einer Abnahme der Knochenmasse führt.

Diese steht in einem sehr engen Zusammenhang mit diversen Knochenerkrankungen im höheren Alter (16).

## **10. Einfluss von Medikamenten und Mikronährstoffen**

### **10.1 Bisphosphonate**

Die Bisphosphonate zählen zu den synthetisch hergestellten Analoga des anorganischen Pyrophosphats.

Sie haben die Aufgabe die Knochenresorption zu hemmen. Durch eine Aktivierung der Osteoklasten - Apoptose und einer Verstärkung der Mineralisierung des Knochens kommt es zu einer erhöhten Knochendichte.

Bisphosphonate werden hauptsächlich für die Therapie von Osteoporose, Hypercalcämie und der Paget – Krankheit eingesetzt. Auch im Bereich der juvenilen Osteoporose und der Osteogenesis imperfecta finden Bisphosphonate ihren Einsatzbereich.

Jedoch führen diese Medikamente auch zu einer Unterdrückung des Knochenumsatzes. Vor allem der Kieferknochen und der subtrochantere Femur sind davon betroffen. Eine langfristige Anwendung von Bisphosphonaten kann zu einer quantitativ härteren Knochenmatrix führen. Diese geht jedoch auch mit einer spröderen und widerstandsärmeren Eigenschaft einher (6).

### **10.2 Vitamin D**

Durch einen Mangel an Vitamin D im Körper oder einer Calciumaufnahme Störung kann es zu einer kompensatorisch gesteigerten PTH-Sekretion kommen. Man spricht dann von einem sekundären Hyperparathyreoidismus. Die gesteigerte Sekretion von PTH führt zu einer Stimulation der Osteoklasten, welche den Knochen resorbieren.

Durch die Resorption kommt es zu einer vermehrte Calciummobilisation aus dem Knochen, was dazu führt, dass der Knochenmineralsalzgehalt reduziert wird und die Knochenstruktur durch eine verminderte Stabilität geschwächt wird. Vitamin-D ist in der Lage die Leistungs- und Regenerationsfähigkeit des Körpers direkt und indirekt zu beeinflussen und somit auch das Risiko für Verletzungen und ossäre Stressreaktionen (17).

Um den Vitamin D Spiegel zu messen, wird das Calcitriol im Serum kontrolliert. Ein Vitamin D Spiegel von über 30ng/ml bei Frauen kann eine Osteomalazie, also eine Hypomineralisation, weitgehend ausschließen.

Bei einem Spiegel von über 40ng/ml kann man bereits von einer präventiven Wirkung im Zusammenhang mit Stressfrakturen sprechen. Bei Leistungssportler\*innen geht man davon aus, dass ein Vitamin D Spiegel von über 50ng/ml die optimale Grundbedingung für eine maximale Leistungsfähigkeit ist (4).

In einer Studie mit 5201 weiblichen Navy-Rekruten konnte bewiesen werden, dass durch eine Einnahme von 2000mg Calcium und eine Vitamin D Supplementation von 800 IE pro Tag über den Zeitraum von acht Wochen die Inzidenz an einer Stressfraktur zu erkranken, um 21% sank (17).

Es ist jedoch immer noch sehr umstritten, welche Wirkung Vitamin D bei sportlichen und aktiven Menschen auf den Knochenstoffwechsel ausübt. Kommt es jedoch zu einem längeren Mangel an Vitamin D, so erhöht sich die Inzidenz für Frakturen vor allem im Bereich des Os metatarsale V um ein Vielfaches (11).

### **10.3 Chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren**

Werden Protonenpumpeninhibitoren über einen längeren Zeitraum eingenommen kann dadurch die enterale Calciumaufnahme gehemmt werden. Durch die Einnahme von PPI's kommt es zu einer reduzierten Bildung und Ausschüttung von Salzsäure durch die Parietalzellen der Magenschleimhaut, man spricht von einer konsekutiven Hypochlorhydrie. Wird dieser Zustand erreicht, so kommt es zu einer vermehrten Phosphatelimination in der Niere, da ein erhöhter Phosphatspiegel wieder einem Calciumanstieg entgegenwirken würde (4).

### 10.3 Kalzium

Eine unzureichende Zufuhr von Kalzium, oder auch ein vermehrter Verlust von Kalzium durch zum Beispiel vermehrtes Schwitzen, führt dazu, dass der Serumkalziumspiegel abnimmt.

Durch das Absinken des Serumkalziums kommt es zu einer vermehrten PTH-Produktion, um die Knochenresorption anzuregen und somit das Kalium aus dem Skelett zu stimulieren. Besteht dieser Zustand über einen längeren Zeitraum, so kommt es zu einem Ungleichgewicht im Knochenumbau.

Kommt es durch vermehrte Belastung des Körpers, beispielsweise in Form von Ausdauertraining, zu Mikrofrakturen im Knochen, so wird eine vermehrte Menge an Kalzium benötigt um ausreichend Substrat für die Reparatur des Knochens zu bieten. Eine hohe körperliche Aktivität in Kombination mit einer niedrigen oder sogar mäßig ausreichenden Kalziumzufuhr kann das Skelett zusätzlich belasten, da der erhebliche Kalziumverlust über die Haut durch Schweiß ausgeglichen werden muss.

Bei starkem Schwitzen und unzureichender Kalziumaufnahme wird Kalzium unter dem Einfluss erhöhter Parathormon (PTH)-Spiegel aus den Knochenreserven mobilisiert. Tatsächlich bewirken akute körperliche Belastungen eine proportional zur Trainingsintensität steigende PTH-Ausschüttung. Die Kalziumverluste über die Haut bei intensiver körperlicher Betätigung können beträchtlich sein, was zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen kann, der das Skelett auch über kurze Zeiträume schwächen kann.

In diesem Zusammenhang wird berichtet, dass junge Frauen nach einer einzelnen moderaten Ausdauerinheit einen gesteigerten Knochenstoffwechsel, einen verringerten ionisierten Kalziumspiegel im Serum und einen erhöhten PTH-Spiegel aufwiesen. Dieser Kalziumstress kann die regenerativen und adaptiven Mechanismen sowohl bei militärischen Rekrut\*innen als auch bei Sportler\*innen unter intensiver Belastung beeinträchtigen und somit steigt auch die Wahrscheinlichkeit für eine Stressfraktur erheblich an (17).

## 10.4 Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs)

Unter NSARs versteht man die sogenannten „nichtsteroidalen Antirheumatika“, welche im englischen auch als NSAIDs „non-steroidal antiinflammatory drugs“ bekannt sind (18). NSAIDs werden als Medikamente gegen Schmerzen, Fieber und Entzündungen eingesetzt.

Gruppe	Selektivität	Substanzbeispiele
1	schwach selektive NSAR, die sowohl COX-1 als auch COX-2 vollständig inhibieren (< 5-fache COX-2-Selektivität)	Ibuprofen, Diclofenac, Acetylsalicylsäure, Piroxicam
2	NSAR mit Affinität zu beiden Isoenzymen, jedoch deutlich höher affin zu COX-2 (5–50-fache COX-2-Selektivität)	Celecoxib, Meloxicam, Nimesulide, Etodolac
3	NSAR, die nahezu ausschließlich COX-2 inhibieren und nur sehr schwach COX-1 (>50-fache COX-2-Selektivität)	Rofecoxib, Lumiracoxib, Etoricoxib, NS398
4	NSAR, die COX-1 und COX-2 nur schwach inhibieren	Sodiumsalicylat, Nabumetone

**Abbildung 8: Selektivität der NSARs (18)**

Mehr als 30 Millionen Menschen weltweit verwenden NSAIDs täglich, obwohl häufig keine adäquate Indikation gestellt wurde. Diverse Studien zeigen, dass eine regelmäßige Einnahme von NSAIDs den Knochenstoffwechsel maßgeblich beeinflussen kann. Die Knochenbildung wird negativ beeinflusst, die Beschaffenheit des Knochens wird instabiler und auch die Frakturheilung wird durch eine regelmäßige Einnahme von NSAIDs gehemmt (19).

NSAIDs können nach ihrem Wirkmechanismus und ihrer chemischen Struktur weiter unterteilt werden. Beispiele hierfür wären selektive COX-2 – Inhibitoren oder Derivate der Essigsäure, Propionsäure und der Enolsäure. Diese NSAIDs haben gemeinsam, dass sie sich innerhalb einer Gruppe ähnliche Merkmale und Verträglichkeit teilen. Eine kurzfristige Einnahme von NSAIDs in therapeutischen Dosen reguliert die Differenzierungsaktivität von Osteoblasten ähnlichen Zellen und hemmt somit die Synthese von Phosphaten und der Matrixmineralisierung (20).

Therapeutische Dosen von Indometacin, Ketorolac und Diclofenac sind in der Lage, die Osteoblastenkulturen zum Zelltod zu führen. Folgend wird die Knochenbildung unterdrückt und die Knochenremodellierung durch den Zellzyklusarrest in der G0/G1-

Phase beeinträchtigt. Außerdem ist bekannt, dass NSAIDs vom Essigsäure- und Propionsäuretyp einen negativen Effekt auf die Knochenheilung besitzen (20).

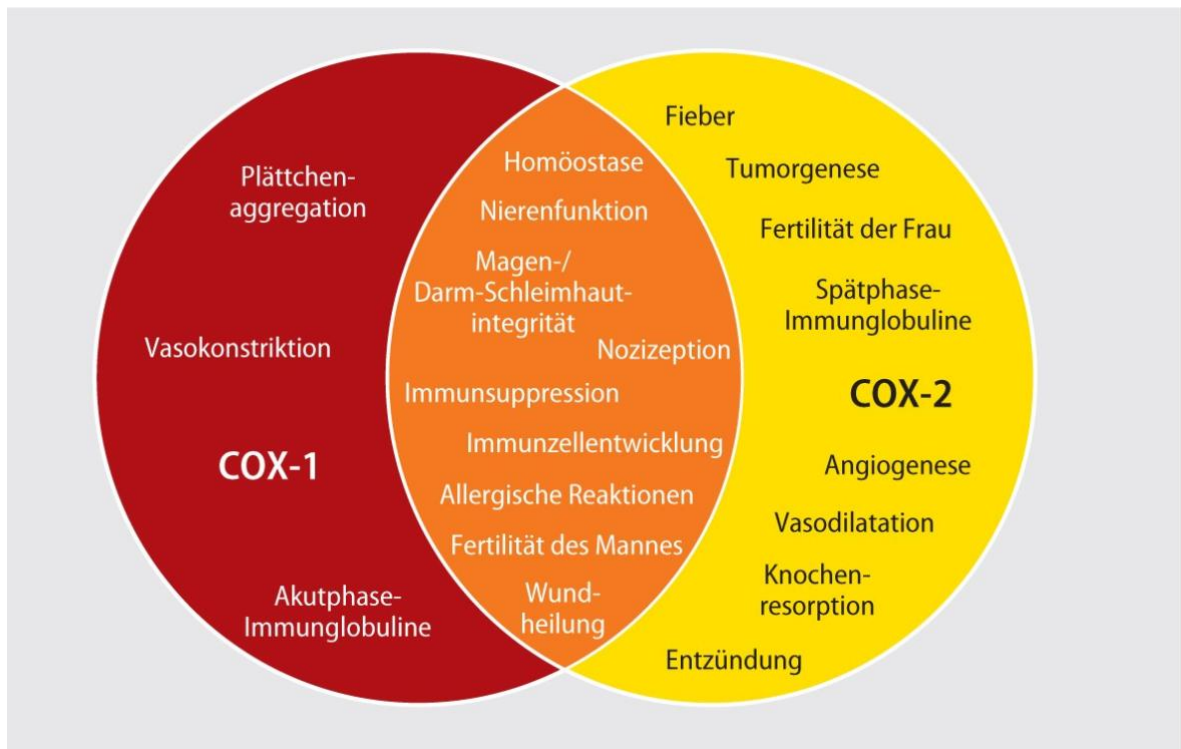
Die oben dargestellte Tabelle gibt einen guten Überblick über die unterschiedliche Selektivität der NSARs. Nach der Selektivität kann man die NSARs beispielsweise in schwach selektive NSAR, die sowohl COX-1, als auch COX-2 vollständig inhibieren; NSAR mit Affinität zu beiden Isoenzymen, mit deutlicher höherer Affinität zu COX-2; NSAR mit nahezu ausschließlicher COX-2 Inhibition und nur schwacher COX-1 Inhibition und NSARs, welche beide Isoenzyme, also COX-1 und COX-2 nur schwach inhibieren, einteilen (18).

Zu der Gruppe 1, also den schwach selektiven NSAR, die sowohl COX-1, als auch COX-2 vollständig inhibieren gehören Ibuprofen, Diclofenac, ASS und Piroxicam. Zur Gruppe 2, den NSAR mit Affinität zu beiden Isoenzymen, jedoch mit deutlicher höherer Affinität zu COX-2 zählen Celecoxib, Meloxicam, Nimesulide und Etodolac. Rofecoxib, Lumiracoxib und Etoricoxib zählen zur Gruppe 3, den NSAR, welche nahezu ausschließlich COX-2 Inhibitoren sind und die COX-1 Isoenzyme nur schwach hemmen. Zur Gruppe 4 zählen NSARs, welche beide Isoenzyme, also COX-1 und COX-2 nur schwach inhibieren, beispielsweise Natriumsalicylat und Nabumetone.

NSAIDs hemmen die Cyclooxygenase Enzyme COX1 und/oder COX2. Dadurch wird verhindert, dass Prostaglandine gebildet werden. Prostaglandine sind nicht nur in der Lage Schmerz oder Entzündungen im Körper auszulösen, sondern besonders die Prostaglandine E2 (PGE2) sind an der dehnungsadaptiven Knochenverformung und der Frakturheilung beteiligt (19).

Die Cyclooxygenase ist ein Enzym, welches die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine und Thromboxane katalysiert. Die Prostaglandin Produktion im menschlichen Körper ist nicht nur für die Knochenheilung besonders wichtig, sondern auch ein wesentlicher Vermittler der mechanisch induzierten Knochenbildung. Die induzierte Knochenbildung, ausgelöst von den Prostaglandinen, erhöht somit die Ermüdungsresistenz des menschlichen Skeletts und bietet einen natürlichen Schutz vor Frakturen.

Prostaglandine gelten auch als sekundäre Botenstoffe für die Mechanorezeptoren von Knochenzellen. Sie sind in der Lage die Osteoblasten und Osteozyten zu stimulieren und beeinflussen dadurch nachweislich die Osteoblasten Differenzierung (21).



**Abbildung 8: Prostaglandin-abhängige physiologische und pathophysiologische Prozesse/Funktionen (18)**

In Abbildung 8 wird zusammengefasst, auf welche Teilbereiche die einzelnen Coenzyme Einfluss haben und diese beeinflussen. Coenzym-1 ist spezifisch für die Plättchen Aggregation, die Vasokonstriktion und die Freisetzung von Akutphase – Immunglobuline.

Das Coenzym -2 ist spezifisch für die Fertilität der Frau, die Entstehung von Fieber, die Tumorgenese, die Freisetzung von Spätphasen-Immunglobulinen, die Angiogenese, die Vasodilatation, die Entzündungsreaktion und die Knochenresorption.

Teilbereiche, auf welchen sowohl Coenzym – 1, als auch Coenzym – 2 Einfluss besitzen, sind die Homöostase, die Nierenfunktion, die Magen-/ Darm- Schleimhautintegrität, die Nozizeption, die Immunsuppression, die Immunzellentwicklung, die allergische Reaktion, die Fertilität des Mannes und auch die Wundheilung (18).

Die Prostaglandine können weiter eingeteilt werden in die PGE<sub>2</sub>, die PGD<sub>2</sub> und die PGF<sub>2α</sub> und sind alle der Gruppe von Lipidmediatoren zugehörig. Zu ihren Hauptaufgaben zählen unterschiedliche Funktionen in der Regulierung von Homöostase und Entzündungen zu steuern.

Prostaglandine entfalten ihre Wirkungsweise, indem sie Untergruppen der Prostanoid-Rezeptoren aktivieren. Diese Rezeptoren bestehen aus acht unterschiedlichen Rezeptoren. Dazu zählt man die PGE-Rezeptoren EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> und EP<sub>4</sub>, den PGD-Rezeptor DP<sub>1</sub>, den Prostazyklin-Rezeptor, den PGF-Rezeptor sowie den Thromboxan-Rezeptor.

Durch die Prostaglandin Freisetzung kann eine direkte Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten im Knochenstoffwechsel aktiviert werden. Somit erklärt sich die entscheidende Rolle der Prostaglandine für den Knochenheilungsprozess (20).

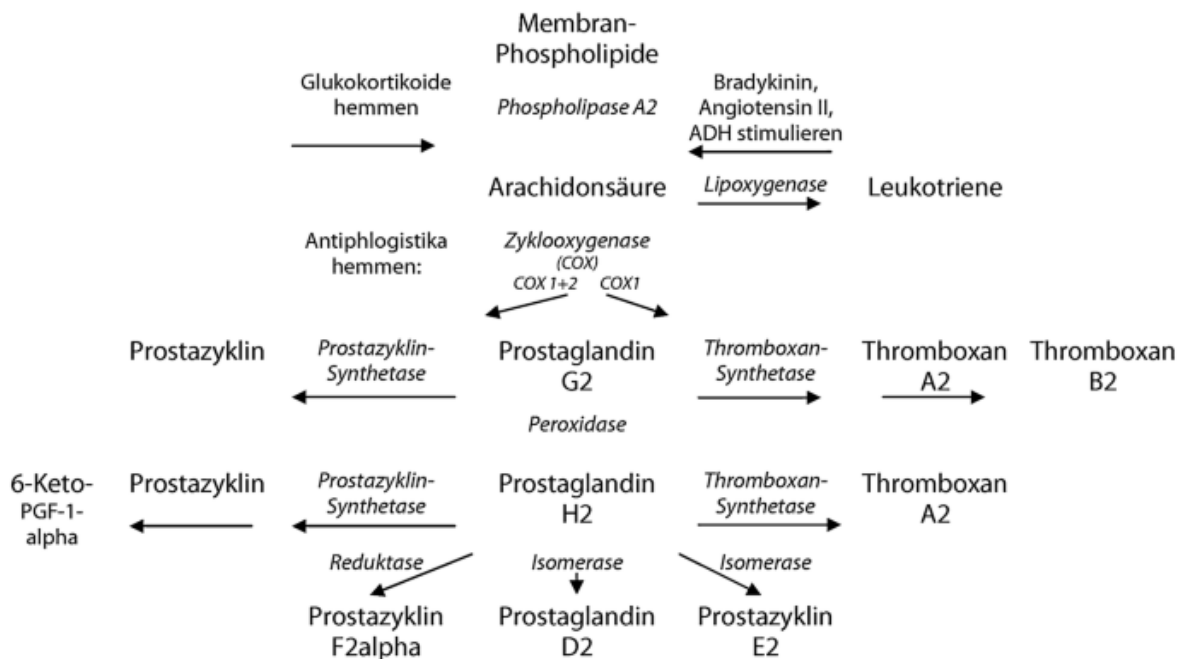


Abbildung 9: Überblick Wirkungsweise Glukokortikoide (20)

Daraus schließt sich, dass durch die Einnahme von NSAIDS nicht nur die Knochenumformung, sondern auch die Reparatur von Mikroschäden im Knochen negativ beeinflusst und somit die Entstehung einer Stressfraktur gefördert wird.

Eine Studie von Oktober 2024 zeigte, dass vor allem die regelmäßige Einnahme von Naproxen, Ibuprofen und Celecoxib sehr stark mit der Diagnose einer Stressfraktur korreliert. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigte eine Einnahme von Paracetamol und

Aspirin nur eine geringe Korrelation mit der Entstehung von Stressfrakturen. Als Resultat dieser Studie folgte, dass die Verwendung von NSAIDs das Risiko von Stressfrakturen erhöht, da sie einen Einfluss auf die inhärente Zähheit des Knochens haben und diese verringern. Außerdem wird die Fähigkeit, Mikroschäden zu reparieren, negativ beeinflusst.

Es wird empfohlen, dass Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko für Stressfrakturen auf die regelmäßige Einnahme von NSAIDs verzichten (19). Aufgrund dessen sollte vor allem die Indikation für die Verabreichung von hochdosierten NSAIDs im klinischen Einsatz zur Schmerzlinderung bei Frakturen, insbesondere in der frühen Phase der Angiogenese und Knochenreparatur genauestens kontrolliert und mit Vorsicht gestellt werden.

Im Vergleich zu den anderen NSAIDs zeigt Naproxen eine leicht positive Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel. Naproxen, ein NSAID der Propionsäuregruppe, welches in therapeutischen Dosen die osteoklastische Aktivität und die Knochenresorption hemmt, hat zusätzlich die Eigenschaft, dass es vorübergehend den Knochenschwund reduziert und die strukturelle Beschaffenheit stabilisiert (20).

Neben der Beeinträchtigung der Skelettmuskelreparatur zählen auch noch Beschwerden im Magen-Darm Bereich und Nieren- und Herz-Kreislauf-Dysfunktion zu den möglichen Nebenwirkungen von NSAIDs (21).

## 10.5 Paracetamol

Paracetamol weist im Vergleich auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese eine ähnliche bzw. nur geringfügig reduzierte Wirksamkeit im Vergleich zu nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) auf.

Beide Arzneimittelgruppen wirken über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Paracetamol wirkt dabei vor allem die COX-2-Isomeraktivität im zentralen Nervensystem. Die NSAIDs entfalten ihre Wirkung in der Regel sowohl auf COX-1 als auch COX-2 in peripheren Geweben.

Trotzdem ist Paracetamol in der Lage bei der Schmerzlinderung und der Reduktion von Entzündungsprozessen ähnlich effektiv zu sein, insbesondere bei milden bis moderaten Schmerzen. Paracetamol hat jedoch eine etwas geringere Potenz und Spezifität gegenüber den COX-Enzymen und dadurch wird der Prostaglaninspiegel auf ein geringeres Maß reduziert als bei Medikamenten aus der Gruppe der NSAIDs (21).

## 10.6 Niedrigdosiertes und hochdosiertes Aspirin

Aspirin zählt auch zur Gruppe der NSAIDs. Es gibt nicht nur Gemeinsamkeiten, sondern auch Unterschiede bei der Wirkungsweise von NSAIDs. Der Wirkungsmechanismus von anderen NSAIDs wie Ibuprofen oder Naproxen unterscheidet sich in der Wirkungsweise von hochdosiertem Aspirin.

Die anderen NSAIDs hemmen die Cox – Enzyme reversibel, im Vergleich dazu hemmt hochdosiertes Aspirin die COX - Enzyme irreversibel. (20)

Im Vergleich zum hochdosierten Aspirin kann niedrigdosiertes Aspirin eine entgegengesetzte Wirkung erzielen. Niedrigdosiertes Aspirin hat eine vielversprechende Wirkung auf knochenbedingte Erkrankungen, welche mit einer abnormalen Knochenremodellierung einhergehen. Dazu zählt beispielsweise Osteoporose. Niedrigdosiertes Aspirin zählt außerdem als gut geeignetes Thromboseprophylaxe – Mittel nach orthopädischen Eingriffen. Niedrigdosiertes Aspirin wird auch zur Prävention des akuten Koronarsyndroms (ACS) verwendet. Hier kommt es der Knochengesundheit zugute, da es die Zerstörung von Knochengewebe verhindern kann und somit das Frakturrisiko senkt (20)

## 10.7 Glukokortikoide

Auch Glukokortikoide (GC) haben eine Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel. Die Glukokortikosteroidhormone zählen zu den Stresshormonen.

Über den Hypothalamus wird ein Corticotropin – Releasing Factor (CRF) freigesetzt. Dieser CRF beeinflusst die Hypophyse und diese setzt vermehrt das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) frei. Das ACTH stimuliert die Nebennierenrinde zur vermehrten Freisetzung von GC. Cortisol ist der Haupt-GC Vertreter im menschlichen Körper und wirkt auf beinahe jede Zelle des Menschen und beeinflusst somit nicht nur den Energiestoffwechsel, sondern auch die Zellproliferation, die Zelldifferenzierung, die Autophagie und diverse Stoffwechselorgane inklusive Fett- und Muskelstoffwechsel.

Auch auf das Immunsystem haben die GCs einen enormen Einfluss. Sie zählen zu einer der stärksten Gruppe der entzündungshemmenden Wirkstoffe und werden somit auch häufig medizinisch zur Behandlung von akuten als auch von chronischen Entzündungen und Schmerzen eingesetzt (22).

Die GCs wirken lokal innerhalb der Knochenzellen über ihren Kernhormonrezeptoren und beeinflussen direkt die Knochenproliferation, die Knochendifferenzierung und auch die Apoptose, also den Zelltod.

Ein hoher Glukokortikoid Spiegel, wie er beispielsweise bei einer Steroidtherapie oder übermäßigem Stress im menschlichen Körper vorhanden ist, schwächt das Knochenwachstum, indem er dieses verzögert.

Als Folge von einem erhöhten Glukokortikoid-Spiegel im Körper können diverse Nebenwirkungen auftreten. Unter anderem kann der Bewegungsapparat negativ beeinflusst werden. Eine hochdosierte GC-Therapie kann bei Kindern zu einer Wachstumsunterdrückung führen.

Durch eine langfristige Kortikosteroid Therapie wird auch das Risiko für eine Osteoporose maßgeblich negativ beeinflusst (22).

Auf einen zunächst sehr schnellen Knochenabbau, durch eine stark erhöhte Osteoklastenaktivität, folgt ein eher langsamer, konstanter Rückgang der Knochenmasse.

Durch den Rückgang der Knochenmasse steigt auch das Frakturrisiko, besonders im Schenkelhals, an (22).

Glukokortikoide haben noch weitere systemische Auswirkungen auf den menschlichen Körper. Sie stören beispielsweise die  $\text{Ca}^{2+}$  Absorption und die Resorption, den Sexualsteroidspiegel und die Wachstumshormonachse. Es ist auch hervorzuheben, dass es durch die langfristige Einnahme von GC zu einer erhöhten Muskelatrophie kommen kann (22).

Glukokortikoide haben auch einen direkten Einfluss auf die Knochenzellen. Bei einer normal funktionierenden Homöostase im menschlichen Körper wird das Gleichgewicht im Knochenumbau durch das Zusammenspiel der knochenabbauenden Osteoklasten und der knochenaufbauenden Osteoblasten aufrechterhalten. Die Bildung von Osteoklasten aus hämatopoetischen Stammzellen wird durch die Bindung des Rezeptoraktivators des  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ -Liganden, auch bekannt als RANKL, angeregt und durch Osteoprotegerin (OPG) gehemmt.

Osteoblasten hingegen entstehen aus mesenchymalen Stammzellen, die sich auch in fett-speichernde Adipozyten weiter differenzieren können. Im Verlauf der Knochenbildung differenzieren sich Osteoblasten weiter zu Osteozyten oder werden zu Zellen, die die Knochenoberfläche bedecken (22).

Bei einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wird die Homöostase der Knochenzellen negativ beeinflusst. Osteoblasten und Osteozyten produzieren weniger RANKL, was das RANKL/OPG-Gleichgewicht so verschiebt, dass die Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten reduziert wird.

Zudem erfahren Osteoblasten und Osteozyten eine verstärkte Apoptose. Durch eine langfristige GC-Behandlung verringert sich die Knochenmasse, indem sie die osteogene Differenzierung reduziert und gleichzeitig die adipogene Differenzierung erhöht.

Dies führt zu einer Zunahme der Fettansammlung im Knochenmark. Resümierend lässt sich sagen, dass eine langfristige Einnahme von Glukokortikoiden zu einer verminderten Knochenmasse führen kann, da es zu einer verstärkten Knochenresorption und einer verminderten Knochenbildung kommt (22).

## 10.8 Isoretinoide

Isotretinoin, auch bekannt als 13-*cis*-Retinosäure, gehört zur Medikamentengruppe der Retinoiden. Retinoide sind Derivate des Vitamin A (23).

Sie werden hauptsächlich zur Behandlung von erblichen Störungen der Keratinisierung der Haut und zystischer Akne verwendet. Dazu zählen beispielsweise die Behandlung der Talgdrüsenhyperplasie mit Hyperseborrhoe, follikulärer Hyperkeratinisierung, Hyperkolonisierung der Pilosebaceous und diverser Entzündungen.

Vitamin A hat auch einen Einfluss auf das Knochenwachstum und den Stoffwechsel. Unter anderem führt Vitamin A zu einer Hyperkalzämie, einer vorzeitigen Schließung der Epiphyse, einer Demineralisierung des Knochens und einer Verkalkung von Bändern und Sehnen (24) (23).

All diese Faktoren können das Risiko einer Fraktur erheblich erhöhen. Studien berichten, dass vor allem Frauen unter einer erhöhten Vitamin A Therapie zunehmend mit Osteoporose diagnostiziert wurden und es häufiger zu Hüftfrakturen im Alter kam.

Im medizinischen Fachbereich werden hauptsächlich synthetische Retinoide eingesetzt. Diese sind im Vergleich zum natürlichen Vitamin A gewebe selektiver. Das bedeutet, dass sie eine starke Auswirkung auf das Epithelgewebe besitzen und nur eine schwache Wirkung auf den Knochen haben. Jedoch ist zu beachten, dass die Retinoiddosierung und die individuelle Anfälligkeit für Frakturen von diversen Risikofaktoren abhängig ist. Es ist noch nicht eindeutig geklärt, in welchem Ausmaß Retinoide einen direkten Einfluss auf die Knochendichte besitzen. Außerdem ist noch nicht klar, ob ein retinoid-induzierter Verlust der Knochendichte reversibel ist (24).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nicht nur Vitamin A, sondern auch seine Derivate den Knochenumsatz bei Patient\*innen beeinflussen, die Funktion von Osteoklasten und Osteoblasten werden negativ verändert (23).

Eine der wohl stärksten und wichtigsten systemischen Nebenwirkungen von Isotretinoin ist die Teratogenität. Bei Kontakt von Isotretinoin und dem fetalen Organismus kann es zu schweren Skelettdefekten beim Neugeborenen kommen. Bei postnataler Exposition kann

es zu einem vorzeitigen Verschluss der Wachstumsplatte der unteren Extremität des Neugeborenen kommen. Im Laufe des Wachstums können diese Faktoren zu einer verringerten Wuchshöhe führen (23).

Isotretionide können auch eine osteoporotische Wirkung auf den Knochen ausüben. Deshalb sollte man, bevor man eine Therapie mit dem Vitamin A Derivat startet, eine Knochendichtemessung durchführen lassen, um Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko für arzneimittelinduzierte Osteoporose zu identifizieren. Durch die Einnahme von hormonellen oralen Kontrazeptiva in Kombination mit synthetisch hergestellten Vitamin A Derivaten steigt die Gefahr für einen Knochenbruch erheblich an, da beide Arzneimittel einen ungünstigen Einfluss auf das Skelettsystem besitzen (23).

## **10.9 Phosphat**

Phosphat im menschlichen Knochen ist besonders wichtig für die Stabilität der Skelettknochen. Täglich werden ca. 1g Phosphat über die Nahrung in den Körper aufgenommen und ebenso viel wieder über den Urin ausgeschieden.

Kommt es zu einer verringerten Phosphatausscheidung, durch beispielsweise eine Niereninsuffizienz, könnte ein sekundärer Hyperparathyreoidismus oder eine Osteomalazie die Folge sein. Es kommt zu einer Vermehrten Freisetzung von Phosphat und Kalzium aus den Knochen in die Blutbahn und das Gewebe. Als Folgeerscheinung kann eine Arteriosklerose auftreten.

Durch Phosphattransporter wird das absorbierte Phosphat aus der Nahrung und auch das Phosphat, welches wieder ausgeschieden wird, transportiert. Die Aktivität dieser Transporter wird unter anderem durch das Parathormon, Vitamin D3 und durch Phosphat selbst gesteuert (25).

## 11. Behandlung einer Osteoporose

Osteoporose zählt zu den systemischen Skeletterkrankungen. Gekennzeichnet ist diese Erkrankung der Knochen durch eine verminderte Knochenmasse und durch eine Störung der Mikroarchitektur des Knochens. Das Zusammenspiel dieser beiden Faktoren erhöht das Frakturrisiko des Knochens maßgeblich.

Die Knochenmasse kann durch eine 2 -Spektralen-Röntgenabsorptionsmetrie gemessen werden. Diese ist auch als DXA bekannt.

Der gemessene Schwellenwert wird auch als T-Score bezeichnet. Damit die Diagnose einer Osteoporose gestellt werden kann, sollte der T-Score unter 2,5 Standardabweichung (SD) unter dem mittleren Normwert von gesunden, jungen Patient\*innen liegen. Dieser Wert bedeutet jedoch nicht automatisch, dass mit einer Osteoporose-spezifischen Therapie begonnen werden muss. Die Entscheidung, eine Therapie zu beginnen, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab.

Aktuelle Leitlinien der WHO besagen, dass ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose vorhanden ist, wenn bei Patient\*innen mit leicht reduzierten Knochendichtewerten oder sogar bei normaler Knochendichte (KMD) eine Fraktur unter minimalem Trauma auftritt. In diesen Fällen sollte eine Osteoporose diagnostiziert werden, da die Frakturanfälligkeit ein Indikator für eine gestörte Knochenqualität sein kann.

In manchen Fällen kann die Knochendichte im Normalbereich liegen. Dies lässt darauf schließen, dass mikrostrukturelle Beeinträchtigungen des Knochengewebes vorliegen. Durch die strukturellen Veränderungen des Knochens steigt die Frakturgefahr maßgeblich an. Daher ist bei Vorliegen einer solchen Fraktur trotz unauffälliger KMD eine weiterführende Diagnostik zur Bestätigung der Osteoporose indiziert.

Die Brustwirbelsäule, die Lendenwirbelsäule, der proximale Femur, der proximale Humerus sowie der distale Unterarm sind am häufigsten von osteoporotischen Knochenveränderungen betroffen. Osteoporotische Frakturen in diesem Bereich werden auch als „Major osteoporotic fractures“ zusammengefasst (26).

## **11.1 Nicht medikamentöse Therapie**

Um einen optimalen Behandlungserfolg der Osteoporose zu erzielen, ist neben einer medikamentösen Therapie auch die Berücksichtigung von Lebensstilfaktoren von enormer Wichtigkeit. Zu diesen zählen unter anderem die Ernährung und das körperliche Training. Für eine optimale Versorgung des Knochens sollte außerdem auf eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D geachtet werden. Diese können entweder über die Nahrung oder zusätzlich über Präparate substituiert werden.

Beim körperlichen Training sollte man einen vermehrten mechanischen Wachstumsreiz auf den Knochen ausüben. Dabei ist es jedoch besonders wichtig, dass der Knochen nicht überlastet wird. Wird der Knochen durch das Training zu stark beansprucht, könnte dies zu einer Fraktur führen. In einigen Fällen ist eine chirurgische Frakturversorgung notwendig (26).

## **11.2 Rehabilitation nach osteoporotischer Fraktur**

Nach einer osteoporotischen Fraktur steht eine frühzeitige Rehabilitation im Vordergrund. Am Beispiel der Wirbelkörperfrakturen ist nach erfolgter Schmerztherapie und ärztlicher Freigabe ein individualisiertes Trainingsprogramm erforderlich. Zu Beginn sollte man die Fraktur noch ausreichend entlasteten. Danach wird mit einem progressivem Krafttraining der Rückenmuskulatur begonnen. Orthesen sind im akuten Stadium nach Wirbelkörperfrakturen nicht routinemäßig zu verordnen.

Auch die Sturzprävention spielt eine maßgebliche Rolle. Dem Sturzrisiko entgegenzuwirken wird ein Training von Gleichgewicht und Kraft empfohlen. Eine regelmäßige körperliche Aktivität dient somit nicht nur der Prävention von osteoporotischen Frakturen, sondern hat auch therapeutische Zwecke (26).

## 11.3 Medikamentöse Therapie

### Allgemeine Empfehlungen:

Die passende Wahl der medikamentösen Behandlung einer Osteoporose wird anhand der Bewertung des individuellen Frakturrisikos getroffen. Faktoren wie das Alter, Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und auch die Berücksichtigung der Präferenz der Patient\*innen beeinflussen die Wahl des Medikamentes.

Eine antiresorptive Therapie wird bei den meisten Patient\*innen mit erhöhtem Frakturrisiko als erste Wahl empfohlen. Das Hauptziel einer Osteoporose Therapie ist die Prävention einer Fraktur sowie die Vermeidung weiterer Frakturen.

Um das Frakturrisiko besser einschätzen zu können wird eine Frakturrisikoanalyse der Patient\*innen durchgeführt. Mit Hilfe des FRAX-Standardverfahrens wird die 10 Jahres Frakturwahrscheinlichkeit bestimmt. Dieses Verfahren berücksichtigt auch länderspezifische Frakturrisiko- und Mortalitätsdaten. Für eine präzise Risikoeinschätzung werden folgende Faktoren miteinbezogen:

- **Glukokortikoid Exposition**
- **Knochendichte der Lendenwirbelsäule (KMD)**
- **Hüftachsenlänge**
- **Sturzanamnese**
- **Herkunftsland**
- **Diabetes mellitus Typ 2**
- **Rezente manifeste Osteoporose Frakturen (MOF)**
- **Anzahl früherer Frakturen**

## **Empfehlungen zur Basisprophylaxe bei Osteoporose:**

**Kalzium- und Vitamin-D-Gabe:** Eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung ist notwendig, wenn die Kalziumaufnahme über die Nahrung unzureichend ist oder eine Vitamin-D-Insuffizienz vorliegt. Bei einem Vitamin D- Mangel sollte dieser bereits vor dem Beginn der medikamentösen Osteoporose Therapie ausgeglichen werde (26).

Folgende Medikamente stehen bei der antiresorptiven Therapie der Osteoporose zur Auswahl:

Bisphosphonate (Alendronat, Risedronat) und Denosumab: Diese Medikamente sind nachweislich wirksam in der Behandlung der Osteoporose. Weitere Möglichkeiten umfassen die MHT (menopausale Hormontherapie) und Raloxifen. Nach einer mehrjährigen oralen Behandlung mit Alendronat wird auf eine Therapie mit Denosumab oder Zoledronat umgestellt.

Zu beachten ist, dass ein ungeplantes Absetzen von Denosumab vermieden werden sollte. Durch ein abruptes Absetzen der Medikation kann es zu einem erhöhten Risiko für Wirbelfrakturen kommen.

Eine menopausale Hormontherapie (MHT) kann bei peri- und postmenopausalen Frauen mit einem geringem Thrombose- und Krebserrkrankungsrisiko eingesetzt werden. Diese Therapie sollte jedoch nur bis zum 60. Lebensjahr bzw. bis zu 10 Jahre nach der Menopause zur Reduktion des Frakturrisikos eingesetzt werden.

Folgende Medikamente können zur osteoanabolen Therapie eingesetzt werden:

Eine Erstlinienbehandlungen mit Teriparatid, Abaloparatid und Romosozumab für postmenopausale Frauen mit sehr hohem Frakturrisiko steht im Vordergrund.

Bei Männern ab 50 Jahren mit einem sehr hohen Frakturrisiko wird hauptsächlich Teriparatid als Erstlinientherapie empfohlen. Als Folgebehandlung stehen nach der empfohlenen Behandlungsdauer von Teriparatid, Abaloparatid oder Romosozumab (24, 18

bzw. 12 Monate) eine antiresorptive Therapie mit Alendronat, Zoledronat oder Denosumab zur Auswahl.

Insbesondere bei Frauen kann auch Raloxifen als Folgebehandlung nach einer osteoanabolen Therapie in Erwägung gezogen werden (26).

# Diskussion

## Ergebnisse

Durch eine angemessene körperliche Bewegung und Belastung kommt es zu einem osteoprotektiven Zustand im menschlichen Körper. Athlet\*innengruppen aus Sportarten mit hohen Maximalkräften und multidirektionalen Bewegungen, wie beispielsweise beim Fußball oder beim Volleyball, können zu einer besseren Knochenqualität führen.

In Sportarten, bei welchen es zu einer niedrigen Maximalkraft und einer niedrigen Energieverfügbarkeit kommt, wie beispielsweise beim Ausdauersport, kommt es häufig zu einer reduzierten Knochenmasse.

Bis zum 20. Lebensjahr wird ca. 90% der Knochenmasse im menschlichen Körper generiert. Bis zum 30. Lebensjahr ist die Generierung der Knochenmasse weitgehend abgeschlossen. Man spricht hier auch von „peak bone mass“. Als positiver Stimulus für den Knochenstoffwechsel gilt eine adäquate mechanische Belastung des Knochens, sowie eine ausgewogene Ernährung. (4)

Durch wiederholte mikrotraumatische Belastungen der Knochen, die zu kleinen Rissen in der Knochenarchitektur führen, kann es zur Entstehung einer Stressfraktur kommen. Eine Vielzahl von Risikofaktoren sowie Medikamente beeinflussen sowohl das Risiko der Entstehung von Stressfrakturen als auch die Knochenheilung.

Vor allem bei Sportler\*innen, welche einer immer wiederkehrenden hohen mechanischen Belastung ausgesetzt sind, treten häufig Stressfrakturen auf. Zu diesen Sportarten zählen unter anderem das Langstreckenlaufen, Hochsprung als auch andere hochintensive Sportarten. All diese Sportarten haben eine kontinuierliche Belastung auf die Knochenstruktur gemeinsam. Auch eine zu kurze Regenerationszeit für den Knochen zwischen den einzelnen Trainingsintervallen kann das Frakturrisiko maßgeblich erhöhen (2)(6).

Auch andere Faktoren, wie ein Ernährungsdefizit und ein Vitamin D Mangel können zu einer unzureichenden Calciumaufnahme im Darm führen. Als Resultat der verringerten

Aufnahme von Calcium kann es zu einer verminderten Knochensubstanzmineralisierung kommen, wodurch das Risiko für eine Stressfraktur maßgeblich erhöht wird (17).

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer Stressfraktur zählt auch die Einnahme von diversen Medikamenten über einen längeren Zeitraum. Dazu zählen unter anderem die Bisphosphonate, Protonenpumpenhemmer, Glukokortikoide und die Nicht – steroidalen Antirheumatika.

Hervorzuheben ist außerdem, dass ein Vitamin-D-Defizit zu einer unzureichenden Mineralisierung des Knochens führen kann. Vitamin D fördert die Aufnahme von Calcium aus dem Darm und ist somit für die Knochenmineralisierung essenziell. Ein Mangel führt zu einer gestörten Knochenbildung und erhöht das Risiko für Frakturen, einschließlich Stressfrakturen, da die Knochenstruktur geschwächt wird.

## Schlussfolgerungen:

Sportlerinnen, die unter Mangelernährung und Zyklusunregelmäßigkeiten leiden, sind besonders anfällig für Stressfrakturen. Eine Stressfraktur entsteht, wenn wiederholte, submaximale Belastungen auf einen gesunden Knochen wirken und zu einer Störung des physiologischen Umbauprozesses des Knochens führen.

Der Knochen ist ein dynamisches Gewebe, welches sich unter Belastung regelmäßig umstrukturiert. Da der Knochenaufbau jedoch mehrere Wochen dauert, kann es bei einem Ungleichgewicht zwischen der Aktivität von Osteoblasten (Knochenaufbau) und Osteoklasten (Knochenabbau) zu einer vorübergehenden Schwächung kommen.

Die Lokalisation der Frakturen hängt von der Art der Belastung und der jeweiligen Sportart ab, betrifft jedoch am häufigsten die untere Extremität.

Frauen sind im Vergleich zu Männern einem höheren Risiko ausgesetzt, Stressfrakturen zu erleiden. Studien haben gezeigt, dass weibliche Rekrutinnen bis zu zehnmal häufiger Stressfrakturen erlitten als männliche.

Risikofaktoren umfassen unter anderem den geringeren Muskelanteil bei gleichzeitig höherem Fettanteil, ungünstige biomechanische Bedingungen wie das breitere Becken und bestimmte Gelenkstellungen der Hüfte und des Knies sowie eine geringere Knochendichte. Fehlstellungen und Fehlhaltungen, die die muskuläre Belastung beeinflussen, erhöhen ebenfalls das Risiko. (12).

Abschließend ist zu erwähnen, dass die Berücksichtigung diverser Risikofaktoren und die sorgfältige Auswahl von Medikamenten entscheidend ist, um das Risiko einer Stressfraktur zu minimieren und die Knochengesundheit zu fördern. Vor allem die laufende Medikation sollte regelmäßig auf ihre potenziellen Nebenwirkungen bezüglich der Knochengesundheit überprüft werden. Die Prävention von Stressfrakturen umfasst eine ganzheitliche Betrachtung der Krankengeschichte der Patient\*innen.

Besonders wichtig ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von Knochenkrankheiten. Dazu zählen unter anderem die Osteoporose und die Osteomalazie. Diese Knochenkrankheiten beeinflussen die Knochengesundheit nachhaltig und schwächen die Knochenstabilität.

## **Material und Methoden**

Diese Diplomarbeit wurde durch eine umfassende und systematische Literaturrecherche erstellt, die als methodische Grundlage für die Analyse und Darstellung der behandelten Themen dient. Im Zuge dieser Recherche lag der Schwerpunkt auf der Nutzung der wissenschaftlichen Datenbank PubMed, welche eine umfangreiche Sammlung von peer-reviewten Studien und Fachartikeln im Bereich der Medizin und Gesundheitswissenschaften bietet. Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte nach festgelegten Suchkriterien und wurde unter Anwendung definierter Filter vorgenommen, um sicherzustellen, dass nur qualitativ hochwertige und aktuelle Quellen in die Arbeit einfließen.

## Literaturverzeichnis

1. Kahai PTCMVLP. Anatomy, Bones 2024 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537199/>].
2. Fredericson MMJ, Fabio MD\*; Beaulieu, Christopher MD, PhD†; Matheson, Gordon O. MD, PhD\*. Stress Fractures in Athletes 2006 [Available from: [https://journals.lww.com/topicsinmri/fulltext/2006/10000/stress\\_fractures\\_in\\_athletes.2.aspx](https://journals.lww.com/topicsinmri/fulltext/2006/10000/stress_fractures_in_athletes.2.aspx)].
3. FREEMONT AJ. Basic bone cell biology: Department of Pathology and Morbid Anatomy, University Medical School, Stopford Building, Oxford Road, Manchester M13 9PT, UK; 1993 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001858/pdf/ijexpath00016-0088.pdf>].
4. Maximilian M. Delsmann JS, Michael Amling, Peter Ueblacker, Tim Rolvien. Muskuloskelettale Labordiagnostik im Leistungssport 2021 [Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8416848/pdf/132\\_2021\\_Article\\_4072.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8416848/pdf/132_2021_Article_4072.pdf)].
5. Salhotra A SH, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair 2021 [Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7699981/>].
6. Matcuk GR, Mahanty, S.R., Skalski, M.R. et al. . Stress fractures: pathophysiology, clinical presentation, imaging features, and treatment options 2016 [Available from: <https://doi.org/10.1007/s10140-016-1390-5>].
7. Wolff J. The Classic: On the Inner Architecture of Bones and its Importance for Bone Growth 2010 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835576/>].
8. Schünke. Prometheus Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem Georg Thieme Verlag KG; 2018 [
9. Uhl. Stressfrakturen: M. Uhl; 2016 [Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00117-016-0104-z#citeas>].
10. Ivanic GM, Juranitsch T, Myerson MS, Trnka HJ. Die Stressfraktur des tarsalen Os naviculare. Der Orthopäde. 2003;32(12):1159-66.
11. Prof. Dr. med. Beat Knechtle PZJPTN. Vitamin-D-Mangel und Stressfrakturen im Sport 2022 [Available from: [https://www.researchgate.net/publication/362437102\\_Vitamin-D-Mangel\\_und\\_Stressfrakturen\\_im\\_Sport](https://www.researchgate.net/publication/362437102_Vitamin-D-Mangel_und_Stressfrakturen_im_Sport)].
12. Korsten-Reck U. „Female athlete triad“ und Stressfrakturen. Gynäkologische Endokrinologie 8 2010 [Available from: <https://doi.org/10.1007/s10304-010-0368-8>].
13. Obstet RBG. The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S) 2021 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10304901/>].
14. Kathryn E. Ackermann, 2 Katherine Slusarz, 1 Gabriela Guereca, 1 Lisa Pierce, 1 Meghan Slattery, 1 Nara Mendes, 1 David B. Herzog, 3 und Madhusmita Misra korrespondierender Autor, 4. Higher ghrelin and lower leptin secretion are associated with lower LH secretion in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and controls 2017 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3330709/>].

15. The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports: Alexandra Ruivo Coelho<sup>1</sup> Gonçalo Cardoso<sup>1</sup> Marta Espanhol Brito<sup>1</sup> Inês Neves Gomes<sup>2</sup> Maria João Cascais<sup>1</sup>; 2021 [Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0041-1730289.pdf>.
16. Sangun Lee ca, 2 Maho Tairabune,<sup>2</sup> Yuka Nakamura,<sup>2</sup> Atsunori Itagaki,<sup>3</sup> Issei Sugimoto,<sup>1,4</sup> Takumi Saito,<sup>1,5</sup> Yoshihiko Shibukawa,<sup>1,6</sup> and Atsuko Satoh<sup>7</sup>. Effects of Psychogenic Stress Frequency during the Growth Stage on Oxidative Stress, Organ and Bone Development 2024 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11416881/>.
17. Joan Lappe PhD DC, Gleb Haynatzki, Robert Recker, Renee Ahlf, Kerry Thompson. Calcium and Vitamin D Supplementation Decreases Incidence of Stress Fractures in Female Navy Recruits 2009 [Available from: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080102>.
18. Überall MA. NSAR in der Schmerztherapie 2016 [Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11298-016-5545-1#Tab1>.
19. Ciuciu A MC, Bozzi MA, Frymoyer CC, Cavinatto L, Yaron D, Harwood MI, Close JD, Mehallo CJ, Tomlinson RE. Regular Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use Increases Stress Fracture Risk in the General Population: A Retrospective Case-Control Study. *Adv Orthop.* 2024 [Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11490349/>.
20. Yong Xie MP, Yanpan Gao, Licheng Zhang, Wei Ge, and Peifu Tang. Dose-dependent roles of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in abnormal bone remodeling and skeletal regeneration. 2019.
21. Hughes JM MC, Taylor KM, Kardouni JR, Bulathsinhala L, Guerriere KI, Popp KL, Bouxsein ML, Proctor SP, Matheny RW Jr. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescriptions Are Associated With Increased Stress Fracture Diagnosis in the US Army Population 2019 [Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6936225/>.
22. Hachemi Y RA, Picke AK, Weidinger G, Ignatius A, Tuckermann J. Molecular mechanisms of glucocorticoids on skeleton and bone regeneration after fracture 2018 [Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5976078/>.
23. Miziołek B B-CB, Stańkowska A, Brzezińska-Wcisło L. Die Sicherheit der Isotretinoin-Behandlung bei Patienten mit Knochenbrüchen. 2019 [Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6409881/>.
24. Leachman SA IK, Katz L, Ellison A, Milstone LM. Knochendichten bei Patienten, die Isotretinoin gegen zystische Akne erhalten 1999 [Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/477961>.
25. Murer PDCAWH. Phosphatonine - neuartige Phosphathormone Feb 2008 [Available from: [https://www.researchgate.net/publication/50914289\\_Phosphatonine\\_-\\_neuartige\\_Phosphathormone](https://www.researchgate.net/publication/50914289_Phosphatonine_-_neuartige_Phosphathormone).
26. Dimai HP, Muschitz, C., Amrein, K. et al. Osteoporose – Definition, Risikoerfassung, Diagnose, Prävention und Therapie [Available from: <https://doi.org/10.1007/s00508-024-02441-2>.