

Delayed Onset of Muscle Soreness: hvad er op og ned?

Jeppé Nørgaard Poulsen¹, Morten Høgh¹, Ryan Godsk Larsen².

1. Centre for Neuroplasticity and Pain (CNAP), SMI, Department of Health Science and Technology, Aalborg University

2. Physical Activity and Human Performance, SMI, Department of Health Science and Technology, Aalborg University

Resume

Vi kender alle konsekvensen af gårstdagens entusiasme i træningscenteret ... Denne form for muskelsmerte kaldes **Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS)** på grund af den forsinkelse, smerten opstår med. Denne artikel sammenfatter den nuværende evidens om mekanismerne, der ligger til grund for DOMS, samt tilbyder råd om, hvordan du bør forholde dig til smerterne.

Den forsinkede smerte

Du vidste godt, at den ville komme. Alligevel overrasker den dig. Smerten. Den jagende, intense smerte, der kommer hver gang, du går ned af trappen, og som forsvinder, så snart du er i hvile. Helt forudsigelig, men alligevel ubarmhjertig. Hvis du kan genkende beskrivelsen, så har du sandsynligvis oplevet den forsinkede muskelømheds, der kaldes for **Delayed Onset Muscle Soreness** eller bare DOMS.

DOMS er et ret almindeligt fænomen, som næsten alle mennesker har oplevet, og som mange oplever jævnlige. Individuelle faktorer, som fx træningstilstand og genetik, samt træningsrelaterede faktorer, som fx typen og intensiteten af træningen, har betydning for hvordan smerterne udvikler sig. Men de fleste oplever, at DOMS forværres i løbet af de første 24-48 timer, hvorefter det toppes, før det gradvist forsvinder igen indenfor 3-7 dage (1,2). Set med forskerøjne er DOMS en tilpas forudsigelig smertetilstand, der gør den anvendelig til grundforskning

i mekanismerne bag muskelsmerter og deres påvirkning på såvel det sensoriske som det motoriske system.

DOMS kendetegnes ved, at der er meget begrænset eller slet ingen smerte ved hvile, men at man mærker ømhed og smerte i forbindelse med mekanisk stimulering (fx når man trykker på eller strækker de påvirkede muskler). Ud over smerte ses oftest nedsat muskelstyrke, ændrede bevægelser og bevægelsesfrihed (3,4). Det er derfor ingen overraskelse at mange atleter oplever, at DOMS kan forhindre optimal præstation i en periode. Men på trods af smerterne er det vigtigt at vide, at DOMS **ikke er en farlig tilstand**, og at smerterne **ikke er indikation om noget alvorligt**. DOMS er derimod en *normal tilstand*, der forbindes med hård eller uvant træning, og derfor kan selv trænede atleter udvikle DOMS, hvis de fx træner hårdere end normalt eller starter nogle nye øvelser, hvor musklerne rekrutteres på en anden måde end normalt. Træning bestående af excentriske kontraktioner giver generelt mere

DOMS end træning baseret på koncentriske kontraktioner.

Spiller mælkesyre en rolle i DOMS?

Teorien om ophobning af mælkesyre i musklerne har eksisteret længe, men forskning har vist at det ikke er en sandsynlig forklaring (5). Mælkesyre kan spille en rolle akut i forbindelse med træning, men den har ingen indflydelse på udviklingen af DOMS. Forskere har vist, at mælkesyreniveauet en time efter træning er tilbage på samme niveau som før træning, og det er således svært at forestille sig, at det har en effekt 24-48 timer efter (1,5).

Er det mikrotraumer i musklerne, der gør ondt?

Mistanken om at DOMS opstår i relation til det excentriske muskelarbejde, fordi der opstår mikroskopiske skader i vævet omkring musklerne, har også mange år på bagen (6-8). Mange studier viser både direkte og indirekte, via ødelagte myofilamenter (6,9) og

forhøjet niveau af plasma creatine kinase (10), at der kan ske mikroskopiske muskelskader i forbindelse med excentriske kontraktioner. Men selv om der kan findes mikroskopiske skader i en muskel, er der ingen klar sammenhæng mellem disse skader og DOMS. Problemet er *timing*en, da man kan bevise de mikroskopiske skader lige efter træning, mens DOMS først udvikles flere timer senere.

Teorien er, at de mikroskopiske muskelskader kan lede til, at immunrelaterede celler trænger ind i muskelvævet og efterfølgende frigiver inflammatoriske substanser. Dette kan føre til sensibilisering, som man kender det fra makroskopiske vævsskader (7,8,11,12). Problemet med denne teori er, at omfanget af muskelskade og inflammation ikke svarer til følelsen af smerte og ømhed i forbindelse med DOMS. Flere studier har vist mangel på eller kun en meget svag korrelation mellem DOMS og inflammation (13-16). Det vil sige, at en muskel med mange mikroskopiske skader ikke nødvendigvis føles øm, hvorimod en muskel med få skader kan føles rigtig øm.

Er det signalstoffer, der ændrer nervefølsomheden?

Selv om mikroskopiske skader og en øget tilstedeværelse af inflammatoriske celler kan være en del af forklaringen, lader det ikke til at være nøglen til at forstå udvikling af DOMS. I en række eksperimentelle dyrestudier har en Japansk forskergruppe vist, at de kan inducere DOMS i en rotte uden at inducere mikroskopiske muskelskader og inflammation (1,17-19). De foreslår derfor en ny teori, hvor bradykinin spiller en afgørende rolle. Bradykinin er et signalstof, som kan sensibilisere sensoriske nervefibre. Men opreguleringen af bradykinin neutraliseres relativt hurtigt og er ikke længere opreguleret, når DOMS sætter ind 24-48 timer efter de excentriske kontraktioner (18,20). Bradykinins rolle er bevist gennem brugen af en antagonist (et stof, der blokerer for bradykinin-receptoren, B2), med det mundrette navn HOE140, der har vist sig at kunne bremse udviklingen af DOMS fuldstændigt. Antagonisten virker dog kun hæmmende på DOMS, hvis den injiceres *inden* de excentriske kontraktioner, og ikke hvis den injiceres *efter* (18).

Dette tyder derfor på, at bradykinin spiller en rolle i den tidlige fase af DOMS, men at den ikke står for selve sensibiliseringen af nervefibre, der fører til den hyperalgesi, som kendetegner DOMS. Dog ser bradykinin ud til at medføre en opregulering af et andet, og mere potent, signalstof: *Nerve Growth Factor* (NGF), men de eksakte mekanismer bag denne opregulering kendes endnu ikke. Studier på geniveau har vist, at der sker en opregulering af NGF 12-48 timer efter excentriske kontraktioner, hvilket stemmer overens med tidslinjen for DOMS (18). Dette underbygges yderligere af, at trykømheden (mekanisk hyperalgesi), der opleves i forbindelse med DOMS, kan fjernes, hvis man hæmmer NGF (18). Det er således sandsynligt, at opregulering af NGF fører til den del af DOMS, der kendetegnes ved mekanisk hyperalgesi.

Forskerne gennemførte derfor et forsøg, hvor de hæmmede B2-receptorerne med *bradykinin receptor antagonist* HOE140. Og det viste sig, at såfremt stoffet blev givet inden forsøgsdyret lavede excentriske kontraktioner, kunne

det blokere opreguleringen af NGF, mens effekten udeblev, hvis man først gav antagonisten efterfølgende (18). Således tyder det på, at blokering af bradykinin receptoren (B2) under excentriske kontraktioner fjerner den mekaniske hyperalgesi i forbindelse med DOMS ved at blokere en opregulering af NGF.

Tilsammen tyder alt dette på, at der er en "bradykinin-NGF"-mekanisme, der ligger bag udviklingen af DOMS. Udover en bradykinin-NGF mekanismen har man også fundet en anden mekanisme, der ser ud til at spille en væsentlig rolle for udviklingen af DOMS. Et enzym, der frigives ved celledskade, kaldet *cyclooxygenase 2* (eller COX-2), kan muligvis skabe en parallel signalvej ved at fungere på samme måde som bradykinin, men i stedet for NGF 'samarbejder' den med et tilsvarende signalstof, *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF). Og præcis som med bradykinin viser studier, at behandling med en COX-2 hæmmer (fx NSAID med høj COX-2 affinitet) inden excentriske kontraktioner kan reducere mekanisk hyperalgesi

Behandling af DOMS

Akut smerte fungerer normalt som et faresignal, der fortæller kroppen, at noget er galt. I denne kontekst kan DOMS altså forstås som et faresignal, der fortæller os, at vi bør reducere vores aktivitetsniveau og på den måde beskytte kroppen. Men i modsætning til en akut vævsskade (fx en forstuvet ankel) vil DOMS-smertor forsvinde efter få minutters træning. SmerTELindringen varer oftest ved så længe, man er aktiv, hvorefter DOMS kommer tilbage. Og der er ikke noget, der tyder på, at let træning har negativ effekt på det generelle niveau af DOMS eller på, hvor hurtig man kommer sig efterfølgende. Derfor er DOMS i sig selv ikke et 'faresignal', der fortæller os at vi skal holde os lidt i ro, men en tilstand, der styres af kemi i og omkring nerverne i muskelvævet. Når DOMS først har manifesteret sig, vil de kemiske påvirkninger allerede have fundet sted, og det følger heraf, at smertebehandling primært består i at vente på at de kemiske forandringer ophører igen. De fleste behandlinger, der har været afprøvet videnskabeligt, har ingen reel effekt på graden af DOMS-symptomer, og de har i bedste fald en kortvarig effekt under og evt. lige efter behandlingen (som det er tilfældet med træning).

Forebyggelse lader til at være det bedste råd imod DOMS: Gradvis stigende træning, der tilpasses til sæson/konkurrencekalender er sikkert den bedste måde at forebygge DOMS. De gentagne træningspas gør musklen i stand til at tilpasse sig den stigende belastning og medfører, at DOMS (ømhed / smerte, muskelstivhed og nedsat muskelstyrke) aftager i takt med progressionen i træningen.

NGF - "nervernes væksthormon"

Nerve Growth Factor (NGF) og glial-derived neurotrophic factor (GDNF) tilhører en familie af biomolekyler, der kaldes neurotrofiske faktorer. Denne gruppe af molekyler kan bredt forstås som signalstoffer, der udskilles for at understøtte vækst, overlevelse og differentiering af neuroner. Den mest kendte er NGF, der blev opdaget af italiensk fødte neurolog og psykiater, Rita Levi-Montalcini og hendes kolleger i 80'erne og 90'erne – en opdagelse, der gav hende Nobelprisen i 1986.

Vores viden om neurotrofiske faktorer er eksploderet i de seneste år, og det har vist sig, at medlemmer af denne familie spiller vigtige roller under udviklingen af nervesystemet, men også i den normale fysiologi og patofysiologi. NGF blev først karakteriseret som et stof, der er afgørende for overlevelse, udvækst og udvikling af perifere sensoriske og sympatiske neuroner. Senere har det vist sig, at NGF også spiller en vigtig rolle i udviklingen af hyperalgesi hos voksne. Ved CNAP arbejder vi bl.a. med NGF som smertemodell, fordi den pålideligt fører til smerte og mekanisk hyperalgesia efter injektion i muskler.

Antistoffer mod NGF har vist sig at kunne dæmpe smerten i adskillige dyremodeller. Vi har endnu ikke et NGF antistof, der er godkendt til human brug, men to medicinalfirmaer har tidligere i år fået tildelt Fast Track Status til deres humane NGF-antistof Tanezumab, som har vist lovende resultater i kliniske forsøg med osteoartrose-relaterede smerter. Men selv med positive resultater fra Tanezumab skal man nok ikke forvente at kunne tage en pille mod DOMS inden for den nærmeste fremtid. Alene prisen på biologiske lægemidler ville få de fleste af os til at udholde de ømme muskler dagen derpå. Ikke desto mindre vil udviklingen af et anti-NGF antistof til brug i mennesker være utrolig værdifuldt i særlige kliniske tilfælde samt som led i vores søgen efter mere viden om mekanismerne bag DOMS og muskelsmerte.

væsentligt. Også her viser det sig, at antagonisten skal gives *før* den mekaniske hyperalgesia for at have effekt (19). Endvidere tyder det på, at de to signalstoffer NGF og GDNF deler arbejdet mellem sig, så de kan påvirke de sensoriske nervefibre bredest muligt: NGF sensibiliserer primært C-fibre og GDNF sensibiliserer primært A-delta-fibre (21).

Ved Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP) på Aalborg Universitet arbejder vi med en videreudvikling af denne model og er i gang med at grave dybere ned i mekanismerne bag DOMS samt at afprøve resultaterne i forsøg på mennesker. Selv om DOMS ikke er et stort klinisk problem i praksis, så vil viden om de bagvedliggende mekanismer give ny indsigt som på sigt kan give større forståelse for – og derfor muligvis for behandling af – kroniske muskelsmerter.

DOMS og vaskulær funktion

Ud over smerterne kan DOMS påvirke muskelfunktionen og den generelle præstationsevne.

Reduktion af muskelfunktion og præstationsevne i forbindelse med DOMS kan til dels tilskrives et fald i muskelstyrken grundet de mikroskopiske skader, der sker på muskelcelle niveau. Der er dog også evidens for, at DOMS er forbundet med reduceret funktion af vores blodkar, hvilket kan have betydning for fordelingen af blod til musklerne under arbejde. Flere studier har således påvist reduceret dilation af de store arterier efter 5 minutter med okklusion. Denne procedure kaldes *flow mediated dilation* (FMD) og anvendes som klinisk mål for vaskulær funktion (22).

På Aalborg Universitet har vi bidraget direkte ved at bevise, at DOMS er forbundet med nedsat funktion af

mikrovaskulaturen (dvs. arterioler og kapillærer), som er essentiel for udveksling af ilt og næringsstoffer i muskelvævet. Ved hjælp af MR skanninger kan vi måle blodgennemstrømningen af muskelvævet i forbindelse med muskelkontraktioner (23). Denne metode har bevist, at blodgennemstrømningen er mindsket i forbindelse med DOMS, hvilket kan have betydning for evnen til at møde energikravet i muskelvævet og dermed føre til ubalance mellem ilttilførsel og energikrav, som igen kan lede til nedsat præstationsevne.

De underliggende mekanismer for nedsat funktion af mikrovaskulaturen i forbindelse med DOMS er ikke belyst. Dog er det velkendt, at excentrisk muskelarbejde er forbundet med inflammation og dannelse af frie radikaler, som kan resultere i oxidativt stress (24). Resultater fra forskellige forsøg har påvist en kausal sammenhæng mellem oxidativt stress og forringet vaskulær funktion (25). Teorien er, at de frie radikaler neutraliserer nitrogen oxid (NO), som er en potent vasodilator og derfor reducerer kapaciteten for dilation af blodkarrene. Vi er i færd med at undersøge disse og andre mulige mekanismer, bl.a. om mikrovaskulaturen er beskyttet mod det excentriske muskelarbejde, når dette gentages efter 4 uger.

Sammenfattende er DOMS et kendt klinisk fænomen, der ikke blot kan påvirke præstationsevnen, men som også udgør et relevant sportsmedicinsk forskningsområde, fordi det på sigt kan medføre bedre viden om muskuloskeletale smerter og –sygdomme.

Kontakt:

Ryan Godsk Larsen
rl@hst.aau.dk



Ryan Godsk Larsen

er lektor ved Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, 'Physical Activity and Human Performance', SMI, Aalborg Universitet. Ved brug af avancerede Magnetisk Resonans (MR) teknikker forsker Ryan i effekterne af fysisk aktivitet og ændring på muskelmetabolisme og funktion af blodkar i den intakte organisme. Ryan er kandidat i Biomedicinsk Teknik fra Aarhus Universitet og har en PhD-grad i Kinesiologi (Exercise Science) fra University of Massachusetts, Amherst, USA.



Morten Høgh er uddannet fysioterapeut fra Aarhus i februar 1999, diplomeksamen i manuel terapi (DipMT)

i 2006, MSc i smertevidenskab på King's College London, UK I 2012. Siden 2015 har Morten været ansat i en phd-stilling på Aalborg Universitet's Center of Excellence under SMI; Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP).

Morten har primært arbejdet i privat praksis samt som underviser i hhv smertevidenskab og hos Dansk Selskab for Sportsfysioterapi (DSSF). Morten er medforfatter til flere bogkapitler om smerter og fysioterapi og har også tidligere skrevet indlæg i bl.a. Dansk Sportsmedicin om smerte og om hovedtraumer. Morten er også forfatteren bag bloggen www.videnomsmerter.dk og den tilhørende facebook-side.



Jeppe Nørgaard Poulsen er Ph.d. studerende ved Center for Neuroplasticity and Pain, Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet.

Jeppe forsker i mekanismerne bag muskuloskeletale smerter og om vi kan bruge dyremodeller til at give beder forståelse af disse mekanismer. Jeppe har en kandidat i Transnational Medicin og en bachelor i Medicin med Industriel Medicin fra Aalborg Universitet.

Referencer

- Mizumural K, Taguchi T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *J Physiol Sci*. Springer Japan; 2016 Jan;66(1):43–52.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Induction and assessment of muscle pain, referred pain, and muscular hyperalgesia. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Dec;7(6):443–51.
- Mori T, Agata N, Itoh Y, Miyazu-Inoue M, Sokabe M, Taguchi T, et al. Stretch speed-dependent myofiber damage and functional deficits in rat skeletal muscle induced by lengthening contraction. *Physiological Reports*. 2014 Nov 1;2(11):e12213–3.
- Chapman D, Newton M, Sacco P, Nosaka K. Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise. *Int J Sports Med*. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2006 Aug;27(8):591–8.
- Schwane JA, Watrous BG, Johnson SR, Armstrong RB. Is Lactic Acid Related to Delayed-Onset Muscle Soreness? *Phys Sportsmed*. Taylor & Francis; 1983 Mar;11(3):124–31.
- Newham DJ, McPhail G, Mills KR, Edwards RH. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *J Neurol Sci*. 1983 Sep;61(1):109–22.
- Armstrong RB, Ogilvie RW, Schwane JA. Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983 Jan;54(1):80–93.
- Smith LL. Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? *Med Sci Sports Exerc*. 1991 May;23(5):542–51.
- Newham DJ. The consequences of eccentric contractions and their relationship to delayed onset muscle pain. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(3):353–9.
- Nosaka K, Newton M, Sacco P. Muscle damage and soreness after endurance exercise of the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc*. 2002 Jun;34(6):920–7.
- Dierking JK, Bembem MG, Bembem DA, Anderson MA. Validity of diagnostic ultrasound as a measure of delayed onset muscle soreness. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2000 Mar;30(3):116–22–discussion123–5.
- Croisier JL, Camus G, Deby-Dupont G, Bertrand F, Lhermerout C, Crielaard JM, et al. Myocellular enzyme leakage, polymorphonuclear neutrophil activation and delayed onset muscle soreness induced by isokinetic eccentric exercise. *Arch Physiol Biochem*. Taylor & Francis; 1996;104(3):322–9.
- Malm C, Sjödin TLB, Sjöberg B, Lenkei R, Renström P, Lundberg IE, et al. Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *The Journal of Physiology*. Blackwell Science Ltd; 2004 May 1;556(Pt 3):983–1000.
- Nosaka K, Clarkon PM. Variability in serum creatine kinase response after eccentric exercise of the elbow flexors. *Int J Sports Med*. 1996 Feb;17(2):120–7.
- Malm C, Nyberg P, Engstrom M, Sjödin B, Lenkei R, Ekblom B, et al. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. *The Journal of Physiology*. 2000 Nov 15;529 Pt 1(1):243–62.
- Deyhle MR, Gier AM, Evans KC, Eggett DL, Nelson WB, Parcell AC, et al. Skeletal Muscle Inflammation Following Repeated Bouts of Lengthening Contractions in Humans. *Front Physiol*. 2015;6(485):424.
- Taguchi T, Matsuda T, Tamura R, Sato J, Mizumural K. Muscular mechanical hyperalgesia revealed by behavioural pain test and c-Fos expression in the spinal dorsal horn after eccentric contraction in rats. *The Journal of Physiology*. 2005 Apr 1;564(Pt 1):259–68.
- Murase S, Terazawa E, Queme F, Ota H, Matsuda T, Hirate K, et al. Bradykinin and nerve growth factor play pivotal roles in muscular mechanical hyperalgesia after exercise (delayed-onset muscle soreness). *J Neurosci*. 2010 Mar 10;30(10):3752–61.
- Murase S, Terazawa E, Hirate K, Yamana H, Kanda H, Noguchi K, et al. Upregulated glial cell line-derived neurotrophic factor through cyclooxygenase-2 activation in the muscle is required for mechanical hyperalgesia after exercise in rats. *The Journal of Physiology*. 2013 Jun 15;591(Pt 12):3035–48.
- Mizumural K, Sugiura T, Katanosaka K, Banik RK, Kozaki Y. Excitation and sensitization of nociceptors by bradykinin: what do we know? *Exp Brain Res*. 2009 Apr 26;196(1):53–65.
- Murase S, Kato K, Taguchi T, Mizumural K. Glial cell line-derived neurotrophic factor sensitized the mechanical response of muscular thin-fibre afferents in rats. *European Journal of Pain*. 2013 Oct 31;18(5):629–38.
- Flammer AJ, Anderson T, Celermaier DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. American Heart Association, Inc; 2012 Aug 7;126(6):753–67.
- Larsen RG, Hirata RP, Madzak A, Frøkjær JB, Graven-Nielsen T. Eccentric exercise slows in vivo microvascular reactivity during brief contractions in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2015 Dec 1;119(11):1272–81.
- Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. American Physiological Society; 2005 Feb;288(2):R345–53.
- Witman MAH, Fjeldstad AS, McDaniel J, Ives SJ, Zhao J, Barrett-O'Keefe Z, et al. Vascular function and the role of oxidative stress in heart failure, heart transplant, and beyond. *Hypertension*. American Heart Association, Inc; 2012 Sep;60(3):659–68.