

運動後の筋痛は筋損傷の指標となるか？ —非侵襲的な筋損傷の測定手法の開発と応用—

新潟大学	国正陽子
(共同研究者) エクス=マルセイユ大学	マッキ ロビン
ボローニャ大学	ロッシ フランチェスカ
エクス=マルセイユ大学	ベンダン デイビット
同	ニコル キャロリーン

Does Delayed-Onset Muscle Soreness Indicate Muscle Damage? Non-Invasive Methods for Measuring Muscle Damage : Developments and Applications

by

Yoko Kunimasa

Niigata University

Robin Macchi, David Bendahan, Caroline Nicol

Aix-Marseille University

Francesca Rossi

Bologna University

ABSTRACT

Muscle soreness is subjective muscle pain that occurs after high-intensity exercise, and the disappearance of muscle soreness is often used as an indicator of recovery from muscle damage. However, due to methodological limitations, it has not been clear whether muscle soreness reflects structural damage of muscles. The purpose of the present study was to clarify changes in muscle damage/inflammation and muscle soreness after endurance running using the magnetic resonance imaging (diffusion

tensor imaging), and to examine whether muscle soreness is an indicator of recovery from muscle damage. We measured subjective delayed onset muscle soreness (DOMS), T2 relaxation time and diffusion parameters for each of 12 muscles of the lower limb using MR before and after a 20 km race including up-hill and down-hill in 16 male and female recreational runners. The results showed that the peaks of the DOMS and T2 relaxation time were on 1-2 days after the race, and recovered 3-4 days after the race. On the other hand, the mean diffusivity (MD) of some of the thigh muscles increased until 3-4 days after the race. In conclusion, even after the recovery of muscle soreness after the 20 km race, it is likely that muscle structural changes due to muscle damage or inflammatory reactions are still occurring, and it is not appropriate to use muscle soreness as an index for resume of exercise.

キーワード

運動誘発性筋損傷, 遅発性筋痛, 拡散テンソルイメージング, MR I, 走運動

Keyword

Muscle damage, DOMS, diffusion tensor imaging, MRI, running

要 旨

筋痛は高強度の運動後に生じる筋の主観的な痛みであり、スポーツ現場では運動再開の指標として筋痛が用いられケースが多い。しかし、方法論上の限界から、筋痛が筋の構造的損傷を反映しているのかは明らかになっていなかった。そこで本研究は、磁気共鳴画像法(拡散テンソル画像)を用いることで、走運動後の筋損傷と筋痛の変化を明らかにし、筋痛が筋損傷の回復指標となるのかを検討することを目的とした。レクリエーションランナー16名を対象に20-km走レース前後の主観的な遅発性筋痛(DOMS)、下肢12筋それぞれのT2緩和時間、拡散パラメータを測定した。その結果、レース1-2日後に下肢筋群でDOMSとT2緩和時間が最大となり、その後、レース3-4日後には回復した。一方で、大腿筋の一部の平均拡散性(MD)はレース3-4日後まで増加傾向を示した。以上のことから、20-km走後に、筋痛が回復していても、筋損傷・炎症反応による筋の構造変

化が残っている可能性があり、筋痛を運動の再開指標にするのは適切でないと考えられる。

緒 言

遅発性筋痛(delayed onset muscle soreness: DOMS)、いわゆる筋肉痛は動作中や触診中の主観的な筋の痛みであり^{1,2)}、不慣れた運動や高強度運動後に引き起こされる筋の組織学的損傷とそれに伴う筋の炎症反応が原因と考えられている^{1,3)}。一方、DOMSは代表的な筋損傷の間接指標であるクレアチンキナーゼ値や磁気共鳴画像法(MRI)によるT2緩和時間よりも先に回復することから^{4,5,6,7)}、運動再開の指標にすることには疑問が残る。しかし、未だDOMSがどの程度、筋損傷を反映しているのかは明らかになっていない。

筋損傷を直接測定できる唯一の方法である筋生検法を用いて、高強度運動^{5,8,9)}や下り坂走¹⁰⁾、マラソン¹¹⁾後にサルコメアやZ膜の構造的損傷が可視化されてきた。しかしながら、筋生検法で

は、ニードルを直接皮膚上から筋に挿入し、筋の一部を採取するため、その方法自体が筋を損傷させることになり、同一部位の筋サンプルで運動後の損傷の程度を比較することができない。また、摘出される筋は筋全体からするとごく一部であり、同一筋内における筋損傷や炎症の部位差の可能性^{12,13,14)}を考慮することができない。

MRIの一部である拡散テンソル画像法は、筋組織内の水分子の拡散の異方性を可視化できることから、非侵襲的に筋の構造変化を測定できる方法として、筋損傷評価指標として応用が期待されている¹⁵⁾。動物実験においては、エキセントリック運動後の筋組織化学的变化とMRによる拡散パラメータの変化が関連することが報告されている^{16,17)}。Lyu et al.¹⁶⁾では、運動24時間後、浮腫によって筋細胞が肥大した状態と同時に、拡散テンソル画像によって得られたFractional anisotropy (FA)の減少とApparent diffusion coefficientの増加が確認されている。これらの動物実験の結果から、拡散テンソル画像を用いることによって、従来の方法では得ることができなかった運動後の筋の構造的変化を複数の筋群において、筋全体レベルで捉えることができる可能性がある。そこで、本研究では、走運動後に引き起こされるDOMSとMR測定によって得られるT2緩和時間、拡散テンソルパラメータの回復過程を明らかにし、DOMSが筋損傷回復の指標となり得るのか検討した。

1. 方法

1.1 対象者

本研究の対象者は、2021年、2022年に開催されたMarseille-Cassis International 20-kmレース(+382mと-294mの上り・下り坂走)に参加したレクリエーションランナー16名(男性8名、女性8名)であった。対象者の年齢は 29.2 ± 8.8 歳、身長 170.2 ± 9.2 cm、体質量 66.7 ± 9.7 kgであった。対象者の選定条件は20-45歳までの過去6か月に既往歴のないレクリエーションレベルのランナーで、少なくとも毎週ランニングのトレーニングを実施している者とした。実験に先立ち、対象者に対して本研究の目的、方法および測定に伴う危険性を十分に説明し、実験参加に対する同意を得た。なお、本研究はヘルシンキ宣言の趣旨に則り、French Research Ethics Committee (CPP IDF VII, Ethics Committee Agreement # 2021-A00355-36)の承認を得て行われた。

1.2 実験デザイン

実験デザインの概要を図1に示す。対象者は、レース前測定1回、レース後測定2回(1日目と3日目、または2日目と4日目)を実施するため、計3回来研した。なお、MR装置へのアクセス制限の関係上、対象者をグループ1と2(各男性4名、女性4名)に分けた。

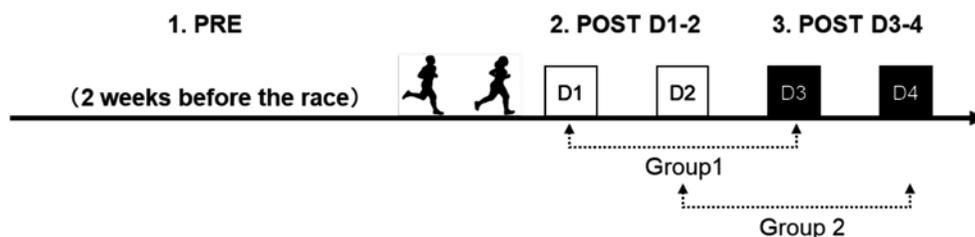


図1 Experimental design

1. 3 測定項目

対象者の軸足下肢筋群（大腿四頭筋群，ハムストリングス筋群，下腿三頭筋群）の筋痛を評価するため，対象者には50 cm台を用いて昇降運動を行ってもらった．その際，対象者が感じた筋痛をvisual analog scale（VAS）法により測定した．この測定は，10 cm線上の左端を無痛とし，右端を最大の痛みとして，対象者の測定時の状態をその線上に記す方法であった．

MRIによる筋損傷・炎症間接指標の測定は3-T MRI装置（Vida, software version XA20A, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany）に6-channel flex receive coilsを組み合わせて，対象者の安静仰臥位姿勢，股関節・膝関節完全伸展，足関節底屈15-20度保持姿勢で大腿部と下腿部を対象に行った．MRI装置の操作は，操作に習熟した3名の放射線技師が実施した．MR測定では，まず下肢全体のT1強調画像を撮像し，対象脚の大腿骨・脛骨上の骨ランドマーカーを指標に撮像開始位置を決定し，全3回のMR画像取得において，同じ位置で撮像できるようにした．次に，水平面のT2強調画像（12スライス，スライス厚10 mm，10-mm slice gap），拡散強調画像（40スライス，スライス厚5 mmスライスギャップなし）を撮像した．

1. 4 分析項目

MRIデータの後処理について，画像はまずdcm2nixパッケージ（<https://github.com/rordenlab/dcm2nix>）を用いてNIFTIフォーマットに変換された．筋のT2マッピングにはmono-component modeを用いた．spin-echo train全体の刺激エコー効果とRF送信野（B1+）の不均一性を補正するために，EPG（Extended Phase Graph）形式¹⁸）を採用し，sequence chronogram¹⁹）に適合させた．すべてのボクセルについて一定のT1 = 1400msの値を考慮し，T2，signal scaling factor S0，apparent B1+を推定した．自作のアルゴリズムによるこ

れらの解析はMATLAB（Mathworks, Inc., Natick, MA, USA）を用いて実行された．拡散強調画像およびb0画像は，まずGibbs-ringing artefacts²⁰）を補正し，MRtrix3パッケージ²¹）に実装されているMP-PCA routine²²）を用いてノイズ除去した．拡散強調画像の渦電流歪み補正は，FMRIB Software Library（FSL; version 6.0.6）のeddyツールを用いて行った²³）．残りのB0関連EPI歪みは，FSLに実装されたfugue機能を使用して，B0 field mapからのすべての画像で補正された．最後に，組織内の水分子の拡散の異方性を表すFractional anisotropy（FA）と拡散方向とは無関係に拡散の大きさそのものを表すmean diffusivity（MD）²⁴）のマッピングのためにボクセルごとの拡散テンソルを推定した．下肢全12筋（大腿直筋，外側広筋，内側広筋，中間広筋，大腿二頭筋長頭，大腿二頭筋短頭，半腱様筋，半膜様筋，内側腓腹筋，外側腓腹筋，ヒラメ筋，前脛骨筋）のFA，MDとT2緩和時間の平均値を各筋，筋全体レベルで算出した．

1. 5 統計処理

統計処理は統計ソフト（SPSS version.27, IBM, Japan）を用いて行った．各測定項目のセッション間（レース前，レース後1-2日目，レース後3-4日目）の平均値の比較には対応のある一要因の分散分析を用いた．分散分析の結果，主効果が見られた場合には，Bonferroniの多重比較検定を実施した．各項目の測定結果は，平均値±標準偏差で示した．すべての統計処理の有意水準は5%とした．

2. 結果

対象者の20-km走レースタイムは男性ランナーで1時間40分19秒±6分37秒，女性ランナーで2時間1分56秒±15分45秒であった．

20-kmレース後のDOMSは大腿四頭筋群とハムストリングス筋群でのみ有意な変化が認められた

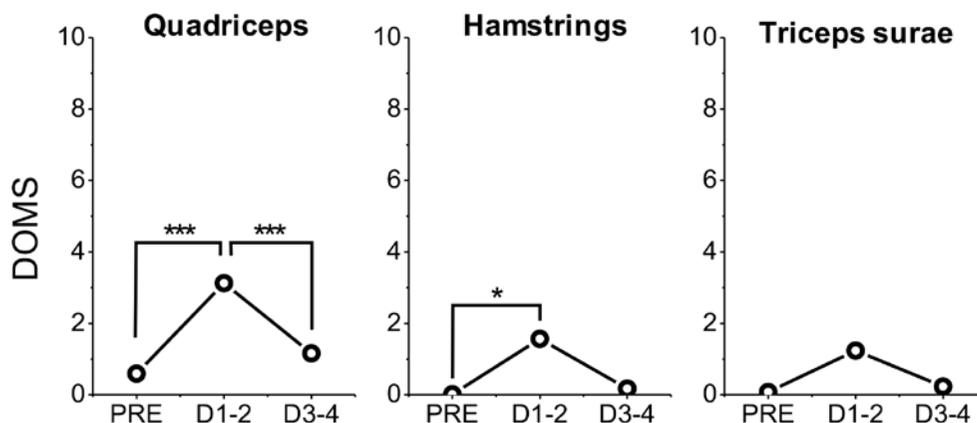


図2 Delayed onset muscle soreness (DOMS) after the running race
 *** and * indicate significant change between two-time points ($p<0.001$ and $p<0.05$, respectively)

表1 T2 values changes

T2 values (ms)	Mean \pm SD			Change (%)		
	PRE	D1-2	D3-4	PRE to D1-2	D1-2 to D3-4	PRE to D3-4
BFsh	39.0 \pm 1.8	39.7 \pm 1.6	38.9 \pm 1.4	1.9%	-2.1%	-0.2%
BFlh	39.2 \pm 1.4	39.9 \pm 1.3	39.0 \pm 1.4	1.8%	-2.1% *	-0.4%
ST	38.0 \pm 1.1	38.5 \pm 1.1	37.9 \pm 1.0	1.2%	-1.5% *	-0.3%
SM	38.3 \pm 1.1	39.0 \pm 1.2	38.6 \pm 1.1	1.7%	-1.0%	0.6%
RF	37.4 \pm 1.0	37.9 \pm 1.0	37.3 \pm 0.9	1.3%	-1.5% *	-0.3%
VL	40.3 \pm 1.4	40.7 \pm 1.2	40.3 \pm 1.2	1.0%	-1.0%	0.0%
VI	40.7 \pm 1.5	41.3 \pm 1.1	40.9 \pm 0.8	1.7%	-1.2%	0.5%
VM	39.5 \pm 1.5	39.9 \pm 1.3	39.5 \pm 1.1	1.0%	-1.2%	-0.2%
MG	38.7 \pm 1.2	39.4 \pm 1.0	38.7 \pm 1.1	1.9%	-1.9% *	0.0%
LG	38.8 \pm 1.2	39.8 \pm 1.2	38.5 \pm 1.1	2.6% **	-3.1% ***	-0.6%
SOL	40.1 \pm 1.2	40.2 \pm 1.2	39.9 \pm 1.2	0.2%	-0.8%	-0.5%
TA	37.6 \pm 1.0	37.8 \pm 1.1	37.5 \pm 1.2	0.5%	-0.6%	-0.1%

BFsh: biceps femoris short head, BFlh: biceps femoris long head, ST: semitendinosus, SM: semimembranosus, RF: rectus femoris, VL: vastus lateralis, VM: vastus medialis, VI: vastus intermedius, MG: gastrocnemius medialis, LG: gastrocnemius lateralis, SOL: soleus, TA: tibialis anterior. ***, **, and *; significant change between two-time points ($p<0.001$, $p<0.01$ and $p<0.05$, respectively).

(図2)。大腿四頭筋群では、レース前と比較して、D1-2で有意にDOMSは増加し、その後、D3-4にかけて有意に減少した。ハムストリングス筋群においては、レース前と比較してD1-2で有意に増加し、その後、D3-4にかけて有意な減少は認められなかったものの減少傾向を示した。下腿三頭筋群に関しては、D1-2で増加傾向を示したものの、有意な変化は認められなかった。

T2緩和時間については、外側腓腹筋のみで、レース前と比較し、D1-2で有意な増加を示したが、他の下枝筋群でもD1-2で増加傾向を示すも

の、有意な変化は認められなかった(表1)。一方、D1-2からD3-4にかけてのT2緩和時間は、大腿二頭筋長頭、半腱様筋、大腿直筋、内側腓腹筋、外側腓腹筋で有意に減少した。

拡散パラメータについて、FAの結果を表2に、MDの結果を表3に示す。FAについては、レース前後で解析した全12筋に有意な変化は認められなかった。一方、MDにおいては、半腱様筋と外側広筋でレース前と比べてD3-4で有意に増加した。

表 2 Fractional anisotropy changes

Fractional anisotropy	Mean ± SD			Change (%)		
	PRE	D1-2	D3-4	PRE to D1-2	D1-2 to D3-4	PRE to D3-4
BFsh	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.02	-1.6%	1.7%	0.1%
BFlh	0.21 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.21 ± 0.02	-4.1%	2.2%	-2.1%
ST	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.02	-4.0%	1.1%	-2.9%
SM	0.19 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	1.1%	-0.4%	0.7%
RF	0.19 ± 0.03	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.03	-0.1%	5.0%	4.9%
VL	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.02	0.20 ± 0.02	-0.6%	1.2%	0.6%
VI	0.19 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.0%	0.2%	0.2%
VM	0.17 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.17 ± 0.01	-2.4%	0.1%	-2.3%
MG	0.20 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.6%	1.4%	2.0%
LG	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.23 ± 0.03	-1.3%	4.2%	2.9%
SOL	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.02	0.18 ± 0.01	-0.9%	2.1%	1.2%
TA	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.4%	-0.1%	0.4%

BFsh: biceps femoris short head, BFlh: biceps femoris long head, ST: semitendinosus, SM: semimembranosus, RF: rectus femoris, VL: vastus lateralis, VM: vastus medialis, VI: vastus intermedius, MG: gastrocnemius medialis, LG: gastrocnemius lateralis, SOL: soleus, TA: tibialis anterior.

表 3 Mean diffusivity changes

Mean diffusivity (mm ² /s)	Mean ± SD			Change (%)		
	PRE	D1-2	D3-4	PRE to D1-2	D1-2 to D3-4	PRE to D3-4
BFsh	1.83 ± 0.06	1.88 ± 0.10	1.87 ± 0.08	2.9%	-0.6%	2.4%
BFlh	1.75 ± 0.08	1.78 ± 0.06	1.80 ± 0.07	1.6%	0.7%	2.3%
ST	1.72 ± 0.06	1.75 ± 0.04	1.77 ± 0.06	2.2%	0.7%	3.0%**
SM	1.71 ± 0.06	1.75 ± 0.05	1.76 ± 0.06	1.9%	0.7%	2.7%
RF	1.58 ± 0.11	1.58 ± 0.09	1.60 ± 0.12	0.2%	1.2%	1.4%
VL	1.71 ± 0.05	1.74 ± 0.06	1.76 ± 0.08	2.3%	0.9%	3.2%**
VI	1.77 ± 0.05	1.79 ± 0.05	1.80 ± 0.07	1.2%	0.8%	2.0%
VM	1.72 ± 0.04	1.73 ± 0.04	1.74 ± 0.05	0.4%	0.8%	1.2%
MG	1.67 ± 0.07	1.69 ± 0.05	1.68 ± 0.05	0.9%	-0.6%	0.3%
LG	1.72 ± 0.10	1.73 ± 0.05	1.73 ± 0.08	0.6%	0.0%	0.6%
SOL	1.74 ± 0.06	1.74 ± 0.04	1.75 ± 0.04	0.3%	0.5%	0.8%
TA	1.66 ± 0.06	1.67 ± 0.04	1.67 ± 0.06	0.8%	-0.1%	0.7%

BFsh: biceps femoris short head, BFlh: biceps femoris long head, ST: semitendinosus, SM: semimembranosus, RF: rectus femoris, VL: vastus lateralis, VM: vastus medialis, VI: vastus intermedius, MG: gastrocnemius medialis, LG: gastrocnemius lateralis, SOL: soleus, TA: tibialis anterior. **Significant change between two-time points (p<0.01).

3. 考 察

本研究では、走運動後に引き起こされる DOMS と従来の筋損傷の間接指標である MR 測定による T2 緩和時間に加え、拡散テンソルパラメータの変化を明らかにし、DOMS が筋損傷の指標となり得るのか検討することであった。本研究では、起伏のある 20-km 走レースに参加したレクリエーションランナーにおいて、レース 1-2 日後に大腿四頭筋群、ハムストリングス筋群において筋痛が誘発され、これらは 3-4 日後には消失した。これらの回復過程は、一部の筋群の T2 緩和時間の変

化とは一致したが、拡散テンソル画像から算出された一部の筋の MD についてはレース 3-4 日後まで増加し一致しなかった。

本研究では、従来の研究と同様に VAS 法を用いて、大腿四頭筋群、ハムストリングス筋群、下腿三頭筋群の DOMS を評価した。運動誘発性筋損傷の研究で頻繁に用いられるエキセントリックな筋力トレーニング運動介入後の DOMS 最大値は、上肢筋群で > 3^{25, 26, 27, 28)}、下肢筋群で > 2 と報告されている^{26, 29, 30, 31)}。一方で本研究では、DOMS が最大値を示したレース後 D1-2 時点の平均値が大腿四頭筋で 1.2、ハムストリングス 1.6、

下腿三頭筋1.2と先行研究の高強度運動と比較すると低い値を示した。これらは、先行研究（多くは触診中）と本研究（50cm踏み台昇降運動中）のDOMS評価法の違いはあるものの、不慣れな高強度運動と比較すると、本研究で用いた20-kmの起伏の激しい走レースにおいては、誘発される筋痛が小さいことが考えられる。

T2緩和時間は運動後の筋損傷間接指標としてこれまで多く用いられてきた⁵⁾。T2緩和時間の増加は筋内水分量の増加を示しており、これらは筋損傷による筋細胞内の浮腫が原因と考えられている^{5,32)}。これまで、エキセントリック筋力トレーニング運動介入1-2日後のT2緩和時間は、上肢筋群で約10ms^{33, 34, 35)}、下肢筋群で約1-2ms^{13, 36)}増加したことが報告されている。それに対し本研究も、レース1-2日後、下肢筋群で最大1ms (3.1%)増加した。走運動を対象とした先行研究では、45分の下り坂走1-2日後に大腿四頭筋群のT2緩和時間が約1-2ms増加¹²⁾、マラソンレース1-3日後にハムストリングスのT2緩和時間が約1-2ms増加¹⁴⁾したと報告されている。以上のことから、T2緩和時間の算出方法に先行研究と違いがあるものの（本研究ではExtended phase graph methodを採用）、下肢筋群のエキセントリック筋力トレーニングと同程度の負荷がかかっていたと考えられる。

本研究では、走運動後のDOMSの変化と同時にT2緩和時間、拡散パラメータの測定を行った。その結果、これまでのエキセントリック運動介入研究とは異なり^{4, 5, 6, 7)}、運動後DOMSとT2はD1-2で増加し、その後D3-4で減少した。一方、筋内の水分子の拡散の大きさを示すMDに関しては、半腱様筋と外側広筋でD3-4まで増加傾向を示した。T2緩和時間とMDの増加の違いは、前者は組織内の水分量の増加を表しているのに対し、後者は組織内の水分子拡散の大きさの増加を示していることである。つまり、筋内の水分量が

回復したとしても、筋内の構造的な変化は一部の筋において回復していなかったことが考えられる。

4. 結 論

本研究では、レクリエーションランナーを対象に起伏のある20-km走レース後のDOMSとMRを用いた筋損傷間接指標の変化を明らかにし、筋痛が筋損傷の回復指標となるのかを検討した。その結果、T2緩和時間は筋痛と同様の回復過程を示したが、MDに関しては一部の筋でDOMSやT2緩和時間が回復してもなお、増加する傾向を示した。以上のことから、20-km走レース後については、筋痛が回復しても、筋損傷や炎症反応による筋の構造変化が起こっている可能性が高く、筋痛を運動の再開指標にするのは適切でないと考えられる。

謝 辞

本研究に助成頂いた公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に深く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Armstrong R. B., Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Medicine and science in sports and exercise*, **16** (6), 529-538 (1984)
- 2) Miles M. P., Clarkson P. M., Exercise-induced muscle pain, soreness, and cramps. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, **34** (3), 203-216 (1994)
- 3) Lieber R. L., Fridén J., Morphologic and mechanical basis of delayed-onset muscle soreness. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **10** (1), 67-73 (2002)
- 4) Evans W. J., Cannon J. G., The metabolic effects of exercise-induced muscle damage. *Exercise and sport sciences reviews*, **19** (1), 99-126 (1991)
- 5) Clarkson P. M., Hubal M. J., Exercise-induced muscle damage in humans. *American journal of*

- physical medicine & rehabilitation*, **81** (11), S52-S69 (2002)
- 6) Nosaka K., Newton M., Sacco P., Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, **12** (6), 337-346 (2002)
 - 7) Damas F., Nosaka K., Libardi C. A., Chen T. C., Ugrinowitsch C., Susceptibility to exercise-induced muscle damage: a cluster analysis with a large sample. *International journal of sports medicine*, 633-640 (2016)
 - 8) Fridén J., Sjöström M., Ekblom B., Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *International journal of sports medicine* **4**, 170-176 (1983)
 - 9) Newham D.J., McPhail G., Mills K.R., Edwards, R.H., Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *Journal of the Neurological Sciences* **61**, 109-122 (1983)
 - 10) Nurenberg P., Giddings C. J., Stray-Gundersen J., Fleckenstein J. L., Gonyea W. J., Peshock R. M., MR imaging-guided muscle biopsy for correlation of increased signal intensity with ultrastructural change and delayed-onset muscle soreness after exercise. *Radiology*, **184** (3), 865-869 (1992)
 - 11) Hikida R. S., Staron R. S., Hagerman F. C., Sherman W. M., Costill D. L., Muscle fiber necrosis associated with human marathon runners. *Journal of the Neurological Sciences*, **59** (2), 185-203 (1983)
 - 12) Maeo S., Ando Y., Kanehisa H., Kawakami, Y., Localization of damage in the human leg muscles induced by downhill running. *Scientific reports*, **7** (1), 5769 (2017)
 - 13) Maeo S., Saito A., Otsuka S., Shan X., Kanehisa H., Kawakami Y., Localization of muscle damage within the quadriceps femoris induced by different types of eccentric exercises. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, **28** (1), 95-106 (2018)
 - 14) Higashihara A., Nakagawa K., Inami T., Fukano M., Iizuka S., Maemichi T., Hashizume S., Narita T., Hirose N., Regional differences in hamstring muscle damage after a marathon. *PLoS one*, **15** (6), e0234401 (2020)
 - 15) Froeling M., Oudeman J., Strijkers G. J., Maas M., Drost M. R., Nicolay K., Nederveen A. J., Muscle changes detected with diffusion-tensor imaging after long-distance running. *Radiology*, **274** (2), 548-562 (2015)
 - 16) Lyu X., Gao Y., Liu Q., Zhao H., Zhou H., Pan, S., Exercise-induced muscle damage: multi-parametric MRI quantitative assessment. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **22**, 1-13 (2021)
 - 17) McMillan A. B., Shi D., Pratt S. J., Lovering R. M., Diffusion tensor MRI to assess damage in healthy and dystrophic skeletal muscle after lengthening contractions. *BioMed Research International*, 2011 (2011)
 - 18) Weigel M., Extended phase graphs: dephasing, RF pulses, and echoes- pure and simple. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **41** (2), 266-295. doi.org/10.1002/jmri.24619 (2015)
 - 19) Marty B., Baudin P. Y., Reyngoudt H., Azzabou N., Araujo E. C., Carlier P. G., de Sousa, P., L. Simultaneous muscle water T2 and fat fraction mapping using transverse relaxometry with stimulated echo compensation. *NMR in biomedicine*, **29** (4), 431-443 (2016)
 - 20) Kellner E., Dhital B., Kiselev V.G., Reiser M., Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. *Magn. Reson. Med.*, Nov;76 (5) :1574-1581. doi: 10.1002/mrm.26054. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26745823 (2016)
 - 21) Cordero-Grande L., Christiaens D., Hutter J., Price A.N., Hajnal J.V., Complex diffusion-weighted image estimation via matrix recovery under general noise models. *Neuroimage*, Oct 15;200:391-404 (2019)
 - 22) Tournier J. D., Smith R., Raffelt D., Tabbara R., Dhollander T., Pietsch M., Christiaens D., Jeurissen B., Yeh C. H., Connelly A., MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*, **202**, 116137 (2019)
 - 23) Jenkinson M., Beckmann C.F., Behrens T.E., Woolrich M.W., Smith S.M., FSL. *NeuroImage*, Aug 15;62 (2) :782-90 (2012)
 - 24) Damon B. M., Froeling M., Buck A. K., Oudeman J., Ding Z., Nederveen A. J., Strijkers G. J., Skeletal muscle diffusion tensor- MRI fiber tracking: rationale, data acquisition and analysis methods, applications and future directions. *NMR in biomedicine*, **30** (3), e3563 (2017)
 - 25) Nosaka K., Sakamoto K. E. I., Effect of elbow joint

- angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Medicine and science in sports and exercise*, **33** (1), 22-29 (2001)
- 26) Chen T. C., Lin K. Y., Chen H. L., Lin M. J., Nosaka K., Comparison in eccentric exercise-induced muscle damage among four limb muscles. *European journal of applied physiology*, **111**, 211-223 (2011)
- 27) Lau W. Y., Muthalib M., Nosaka K., Visual analog scale and pressure pain threshold for delayed onset muscle soreness assessment. *Journal of Musculoskeletal Pain*, **21** (4), 320-326 (2013)
- 28) Lau W. Y., Blazevich A. J., Newton M. J., Wu S. S. X., Nosaka, K., Assessment of muscle pain induced by elbow-flexor eccentric exercise. *Journal of Athletic Training*, **50** (11), 1140-1148 (2015)
- 29) Philippou A., Maridaki M., Bogdanis G., Halapas A., Koutsilieris M., Changes in the mechanical properties of human quadriceps muscle after eccentric exercise. *in vivo*, **23** (5), 859-865 (2009)
- 30) Paulsen G., Cramer R., Benestad H.B., Fjeld J.G., Mørkrid L., Hallén J., Raastad, T., Time course of leukocyte accumulation in human muscle after eccentric exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **42** (1), 75-85 (2010)
- 31) Şenışık S. Ç., Akova B., Şekir U., Gür H., Effects of muscle architecture on eccentric exercise induced muscle damage responses. *Journal of Sports Science & Medicine*, **20** (4), 655 (2021)
- 32) Ploutz- Snyder L. L., Nyren S., Cooper T. G., Potchen E. J., Meyer, R. A., Different effects of exercise and edema on T2 relaxation in skeletal muscle. *Magnetic resonance in medicine*, **37** (5), 676-682 (1997)
- 33) Nosaka K., Clarkson P. M., Changes in indicators of inflammation after eccentric exercise of the elbow flexors. *Medicine and science in sports and exercise*, **28** (8), 953-961 (1996)
- 34) Foley J. M., Jayaraman R. C., Prior B. M., Pivarnik J. M., Meyer, R. A., MR measurements of muscle damage and adaptation after eccentric exercise. *Journal of applied physiology*, **87** (6), 2311-2318 (1999)
- 35) Ochi E., Tsuchiya Y., Nosaka K., Differences in post-exercise T2 relaxation time changes between eccentric and concentric contractions of the elbow flexors. *European Journal of applied physiology*, **116** (11), 2145-2154 (2016)
- 36) Fulford J., Eston R. G., Rowlands A. V., Davies R. C., Assessment of magnetic resonance techniques to measure muscle damage 24 h after eccentric exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, **25** (1), e28-e39 (2015)