

*Neuromusculaire vermoeidheid tijdens inspanning ontstaat door een samenspel van centrale factoren (werkzaam in het zenuwstelsel) en perifere factoren (werkzaam in de spieren). In dit artikel worden de belangrijkste perifere factoren besproken. Welke zijn dat, hoe werken zij en wat is hun invloed op het prestatievermogen?*

# Visies op vermoeidheid Deel 3: Perifere factoren – vermoeidheid op spierniveau

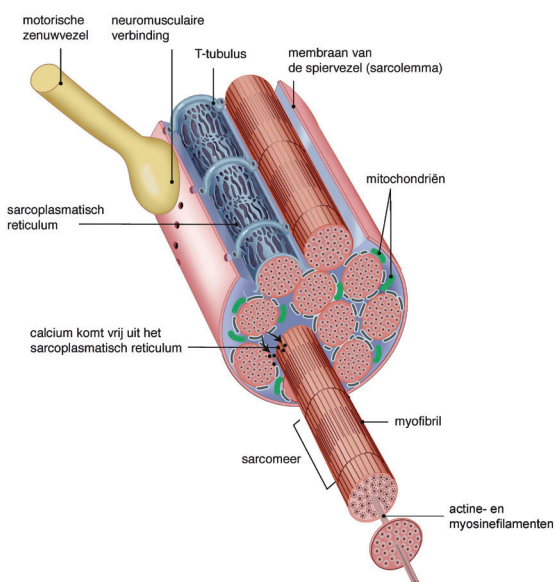
**Wim Burgerhout**

In de eerste twee artikelen van deze reeks<sup>1,2</sup> hebben we gezien in welke toestand het onderzoek naar vermoeidheid momenteel verkeert. Het idee dat neuromusculaire vermoeidheid wordt veroorzaakt door productie van melkzuur in de spieren ('verzuring') is achterhaald. Een nieuwe, alomvattende theorie over vermoeidheid is er (nog) niet. Dit heeft onder andere te maken met de reductionistische aanpak in de fysiologie: er wordt onderzoek gedaan naar deelaspecten en meestal gebeurt dit onder omstandigheden die sterk afwijken van de alledaagse (sport) praktijk. Wel heeft men op deze manier tientallen factoren ontdekt die mogelijk bijdragen aan neuromusculaire vermoeidheid.

niet meer in staat is om de spieren voldoende prikkels aan te bieden voor het handhaven van een bepaald inspanningsniveau.

2. *Perifere factoren*: dit zijn mogelijke oorzaken waardoor de spieren niet meer in staat zijn om een bepaald inspanningsniveau te handhaven, hoe sterk zij ook worden geprikkeld.

Centrale en perifere factoren beïnvloeden elkaar wederzijds en zijn beide weer verbonden met andere lichaamsprocessen. Het is daarom misleidend om een onderscheid te maken tussen 'centrale vermoeidheid' en 'perifere vermoeidheid'.<sup>3</sup> Ook kan het belang van de afzonderlijke factoren verschillen per persoon en per situatie.<sup>4</sup> Je kunt hierbij denken aan sprint versus duursport, getraind versus ongetraind, hooggebergte versus zeeniveau, enzovoort. Om inzicht te krijgen in deze complexe materie is het nuttig om die afzonderlijke factoren eerst eens op een rijtje te zetten. We beginnen in de periferie: bij de skeletspiervezel (zie figuur 1).



**Figuur 1.** Doorsnede van een skeletspiervezel. (Bron: van der Burgt et al.<sup>5</sup>)

### Centrale en perifere factoren

Deze factoren vallen uiteen in twee groepen:

1. *Centrale factoren*: dit zijn mogelijke oorzaken waardoor het zenuwstelsel

### Verstoring van de spiercontractie

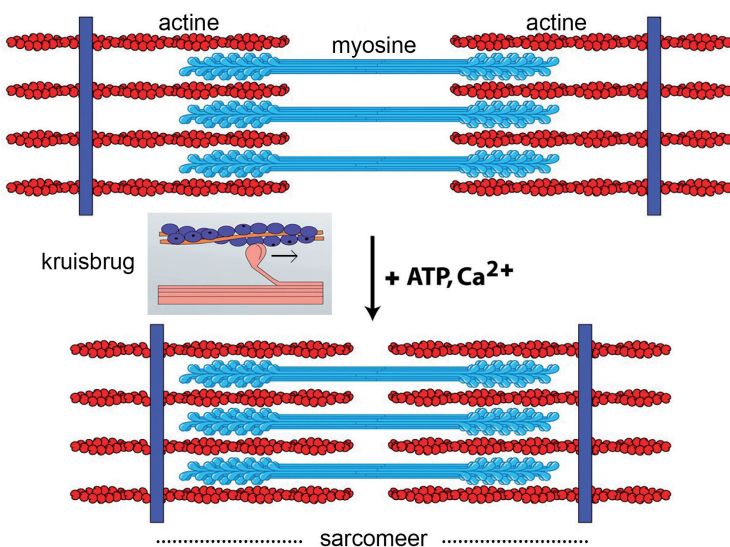
Om een spier tot contractie te brengen en zich vervolgens weer te laten

## Excitatie-contractiekoppeling

Het proces van excitatie-contractiekoppeling in de skeletspiercel (= spiervezel) bestaat uit de volgende fasen:

1. In de neuromusculaire verbinding (motorische eindplaat) wordt een elektrische prikkel (actiepotentiaal) overgedragen van zenuwcel naar skeletspiercel. De actiepotentiaal wordt voortgeleid over het sarcolemma (spiercelmembraan) en de wanden van de T-tubuli (instulpingen van het sarcolemma naar het inwendige van de spiercel). Dit is de *excitatie* van de spiervezel.
2. Van de T-tubuli wordt de prikkel overgedragen naar de wanden van het sarcoplasmatisch reticulum (SR). Dit is een netwerk van buizen in het sarcoplasma (= cytoplasma van de spiercel), waarin zich een hoge concentratie  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen bevindt. Door de potentiaalverandering worden kanalen in de wand van het SR geopend waaruit calciumionen vrijkomen. Deze verspreiden zich door passief transport (diffusie) in de myofibrillen. Dit is de *latentietijd* van de spiervezel: het interval tussen excitatie en contractie.
3. Calciumionen verbinden zich met het eiwit troponine in de myofibrillen. Hierdoor komen bindingsplaatsen op de actine- en myosinefilamenten vrij. Actine en myosine worden via kruisbruggen aan elkaar gekoppeld, waardoor de filamenten ineenschuiven. De sarcomeren verkorten zich en de spier trekt samen (*contractie*, zie figuur 2).
4. De calciumionen worden door actief transport teruggepompt naar het SR (zie figuur 3). Bij het verdwijnen van  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen uit de myofibrillen worden de bindingsplaatsen van actine en myosine geblokkeerd en de spiervezel ontspant zich (*relaxatie*).

Voor de actine/myosinekoppeling in stap 3 en de werking van de calciumpomp in stap 4 is energie nodig. Deze wordt geleverd door het splitsen van adenosinetriofosfaat (ATP) in adenosinedifosfaat (ADP) en een anorganisch fosfaat ( $\text{P}_i$ ). Het handhaven van de prikkelbaarheid van het sarcolemma (nodig voor stap 1) vereist activiteit van de natrium/kaliumpomp. Ook deze pomp verbruikt ATP. Van de totale hoeveelheid ATP die nodig is voor spierarbeid wordt ongeveer 10% verbruikt door stap 1, 60% door stap 3 en 30% door stap 4.<sup>7</sup>



**Figuur 2.** Verkorting van de sarcomeren.

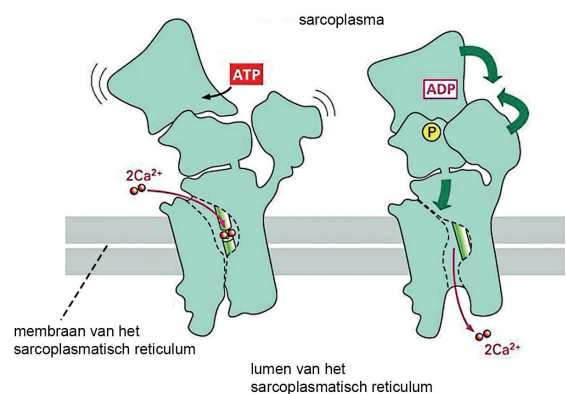
ontspannen is een keten van processen nodig. Deze keten staat in de fysiologie bekend als de excitatie-contractiekoppeling (zie kader).

Excitatie-contractiekoppeling vereist splitsing van ATP. Bij zware arbeid kan het ATP-verbruik in een spier stijgen tot circa 300 keer de rustwaarde.<sup>7</sup> Om deze inspanning te kunnen volhouden

moet in hoog tempo ATP worden teruggevormd. Hiervoor kan de spiercel gebruik maken van de drie energieleverende systemen:<sup>5</sup>

- het fosfagene systeem (creatinefosfaat);
- het anaerobe systeem (glycolyse);
- het aerobe systeem (citroenzuurcyclus en oxidatieve fosforylering).

Deze processen (zowel het splitsen van ATP als het produceren ervan) veroorzaken chemische veranderingen in de spiervezel waardoor de excitatie-contractiekoppeling kan worden verstoord.



**Figuur 3.** De calciumpomp (bewerkt overgenomen uit Alberts et al.<sup>6</sup>).

## Man met de hamer

Merkwaardig genoeg slaat de spreekwoordelijke 'man met de hamer' al toe op een moment dat er nog geen sprake is van een acuut tekort aan energie



## ATP-depletie

In rust bedraagt de ATP-concentratie ([ATP]) in de spiervezel 5-7 mM (= millimol/liter).<sup>7</sup> Bij lichte tot matige inspanning blijft deze concentratie vrijwel constant: de ATP-productie is dan in staat om het verbruik bij te houden. Bij zware inspanning kan [ATP] dalen, maar zolang deze hoger blijft dan ca. 0,5 mM heeft dit geen meetbaar effect op de excitatie-contrastiekoppeling. In de praktijk wordt die grenswaarde vrijwel nooit bereikt. Daling van [ATP] tot onder de rustwaarde zorgt er namelijk voor dat fosfaationen gemakkelijker in het SR doordringen. Deze verbinden zich dan met calciumionen, waarbij het slecht oplosbare calciumfosfaat wordt gevormd. Er zijn dan minder  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen beschikbaar om bij excitatie van de spiervezel vanuit het SR naar de filamenten te stromen. Hierdoor daalt ook het ATP-verbruik: er komen minder actine/myosine kruisbruggen tot stand en er hoeft minder calcium naar het SR te worden teruggepompt. De geleverde kracht neemt af en de ATP-concentratie kan weer stijgen.<sup>8</sup>

Je kunt dit proces zien als een homeostatisch regelmechanisme. ATP is namelijk niet alleen nodig voor het leveren van kracht, maar ook voor de basale stofwisseling die de spiercel in leven houdt. Bij een extreem lage [ATP] zullen spiercellen ophouden te functioneren en vervolgens afsterven. Deze catastrofe moet natuurlijk worden voorkomen.

## Glycogeendepletie

Spierglycogeen is een belangrijke brandstof voor zowel het aerobe als het anaerobe systeem. Er bestaat dan ook een verband tussen het uitgeput raken van intramusculair glycogeen en het vrij plotseling optreden van vermoeidheid na urenlange inspanning, bijvoorbeeld tijdens een wielertappe of een marathon.<sup>8</sup> Dit type vermoeidheid staat wel bekend als 'de man met de hamer' (zie kader). Wanneer het spierglycogeen uitgeput raakt, is de spier gedwongen om over te schakelen op andere energiebronnen. Er zijn dan twee mogelijkheden die allebei kunnen leiden tot een verminderd prestatievermogen:

### 1. Opname van glucose uit het bloed.

Dit kan een daling van de bloedsuikerspiegel tot gevolg hebben.

Deze daling zou kunnen leiden tot een verminderde activiteit van de motorische cortex (zie kader 'Een waarschuwend tik'). In dat geval hebben we dus te maken met een centrale factor.<sup>9</sup>

### 2. Vetzuren gebruiken als brandstof.

Hierbij wordt de bloedsuikerspiegel ongemoeid gelaten, maar het maximale aerobe vermogen neemt af.

Dit komt doordat verbranding van vetzuren per liter zuurstof minder energie levert dan verbranding van koolhydraten: 19,6 kJ/l tegenover 21,1 kJ/l.<sup>5</sup>

## Productie van anorganische fosfaationen ( $\text{P}_i$ )

Bij de splitsing van ATP komen anorganische fosfaationen vrij. De concentratie anorganisch fosfaat [ $\text{P}_i$ ] in het sarcoplasma van een spiercel in rust bedraagt 1-5 mM. Tijdens zware inspanning kan [ $\text{P}_i$ ] stijgen tot 30-40 mM.<sup>10</sup> Deze stijging kan de werking van de spier op verschillende manieren beïnvloeden:

1. Fosfaationen verminderen de kracht die door actine/myosine kruisbruggen kan worden uitgeoefend.<sup>8</sup>

2. Fosfaationen blokkeren potentiaalgevoelige receptoren in de wand van het SR. Hierdoor worden bij excitatie minder calciumkanaaltjes geopend. Er komt minder calcium vrij, waardoor minder actine-myosine kruisbruggen tot stand komen. De spierkracht neemt af.<sup>8,11</sup>

3. Fosfaationen dringen door in het SR en binden zich aan  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen, waarbij calciumfosfaat wordt ge-

## Een waarschuwend tik?

Op het moment dat de man met de hamer toeslaat is de ATP-concentratie in de spiervezels nog niet gedaald tot onder de rustwaarde.<sup>9</sup> Van een acuut gebrek aan energie is dus geen sprake. Dit wordt bevestigd door experimenten van Williams et al.<sup>9</sup> met ratten. Wanneer ratten met glycogeendepletie in een tredmolen werden gezet, presteerden zij veel slechter dan ratten met een normale hoeveelheid spierglycogeen. Maar wanneer de kuitspier (m. gastrocnemius) elektrisch werd geprikkeld, raakten de spieren bij de twee groepen ratten even snel uitgeput. De bloedsuikerspiegel van de ratten met glycogeendepletie was zowel voor als na de proeven lager dan die van de controleratten. Dit suggereert dat de uitputting bij 'intacte' ratten het gevolg is van een centraal mechanisme, waarbij daling van de bloedsuikerspiegel mogelijk als prikkel fungeert. Als het inderdaad zo werkt, kun je stellen dat de man met de hamer een waarschuwend tik uitdeelt: doe wat rustiger aan, zorg dat de bloedsuikerspiegel niet te laag wordt. Bij een hypoglycemie (voor mensen een glucoseconcentratie  $< 3,5$  mmol/l) kunnen symptomen als verwardheid en coördinatiestoornissen optreden.<sup>5</sup>

vormd. De gebonden calciumionen kunnen bij excitatie niet meer vrijkomen uit het SR. Dit proces treedt pas op als de ATP-concentratie in het sarcoplasma te laag dreigt te worden (zie de paragraaf over ATP-depletie).<sup>8</sup>

4. Fosfaationen vertragen de vorming van kruisbruggen en verminderen de gevoeligheid van de myofibrillen voor calcium. Hierdoor gaan zowel contractie als relaxatie langer duren. Dit kan het prestatievermogen beperken in situaties waarin snel alternerende bewegingen nodig zijn. De daling van de pasfrequentie die je vaak ziet tegen het einde van een lange sprint (bijvoorbeeld 400 meter hardlopen) zou mede hierdoor verklaard kunnen worden.<sup>10,12</sup>

### Uitstroom van K<sup>+</sup>-ionen

Iedere excitatie van een spiervezel gaat gepaard met uitstroom van kalium (K<sup>+</sup>)-ionen naar de extracellulaire vloeistof. Wanneer de excitaties elkaar snel opvolgen, kan het gebeuren dat de capaciteit van de natrium/kaliumpomp tekort schiet en de extracellulaire [K<sup>+</sup>] stijgt. Hierdoor daalt de amplitude van de actiepotential. Dit heeft weer tot gevolg dat er minder calciumkanaaltjes in de wand van het SR worden geopend. Er stroomt minder calcium vanuit het SR naar de myofibrillen en de spierkracht zal afnemen.

Nu dreigt er een vicieuze cirkel te ontstaan: om de spierkracht op peil te houden moet de prikkel frequentie worden verhoogd. Hierdoor neemt de uitstroom van K<sup>+</sup>-ionen verder toe, waardoor de amplitude van de actiepotential nog verder afneemt, enzovoort. Op den duur zal de actiepotential volledig uitdoven en levert de spier geen enkele kracht meer.

In de praktijk zal het zo ver niet komen. Stijging van de extracellulaire [K<sup>+</sup>] prikkelt namelijk sensoren in de spier die via afferenten verbonden zijn

met de hersenen en het ruggenmerg. Centrale regelmechanismen zorgen er dan voor dat de prikkel frequentie in de betrokken motor units niet toe-, maar afneemt. De spiervezels blijven functioneren, maar op een lager energieniveau. Vermoeidheid door een verhoogde K<sup>+</sup> uitstroom is daarom waarschijnlijk geen perifere, maar een centrale factor.<sup>8,10,11</sup> Ik kom hier in het volgende artikel op terug.

van deze stoffen in de spier kan oplossen. Ook de tijdfactor is belangrijk: hoe langer de inspanning duurt, des te langer het inwendige van de spiercel aan oxidanten wordt blootgesteld. Oxidanten veroorzaken schade aan (onder andere) eiwitmoleculen. Dit betekent dat ze vrijwel elk proces in de spiercel kunnen verstoren: niet alleen de myofilamenten zijn immers eiwitten, maar ook de enzymen die nodig

### Antioxidanten maken training minder effectief

Zuurstof- en stikstofradicalen zijn niet alleen maar schadelijk. Ze fungeren ook als prikkel voor het opvoeren van de belastbaarheid van de spieren. Tot de processen die door oxidanten worden gestimuleerd behoren de aanmaak van mitochondriën (meer aerobisch vermogen), verhoging van de insulinegevoeligheid (opname van glucose door de spiercel verloopt effectiever), hypertrofie van de myofibrillen (meer kracht) en de aanleg van capillairen rondom de spiervezels (betere doorbloeding). Welk type aanpassing domineert hangt af van de verhouding tussen de verschillende radicalen, die weer afhankelijk is van het soort training (aerobisch of anaerobisch).

Daarnaast heeft training het effect dat de spiercel endogene (lichaamseigen) antioxidant gaat aanmaken. De belangrijkste hiervan zijn de enzymen superoxide dismutase (SOD) en katalase. Deze enzymen hebben een specifieke werking: zij gaan de schade door oxidanten tegen, maar laten hun signaalfunctie intact. Dit in tegenstelling tot exogene antioxidant zoals vitamine C en E, die de oxidanten volledig wegvangen en daarmee ook de weg naar gunstige trainingseffecten kunnen blokkeren.<sup>12,14</sup>

### Productie van oxidanten

Bij de productie van ATP door aerobe en anaerobe processen ontstaan tussenproducten met een sterk oxiderende werking. Deze stoffen worden (naar hun chemische structuur) vrije radicalen of zuurstof- en stikstofradicalen genoemd, of (naar hun werking) oxidanten. In de Engelstalige literatuur spreekt men van *reactive oxygen/nitrogen species* (ROS/RNS); ook deze termen worden in Nederland en België veel gebruikt.

De belangrijkste oxidanten in de spiercel zijn geïoniseerde zuurstofmoleculen (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), waterstofperoxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), stikstofmonoxide (NO) en peroxy-nitriet (ONOO<sup>-</sup>). Hoe hoger de ATP-productie, des te hoger de concentratie

zijn voor de energiestofwisseling, de calciumkanalen in de wand van het SR en de moleculen van de calciumpomp en de natrium/kaliumpomp. De belangrijkste effecten op het inspanningsvermogen zijn waarschijnlijk een verminderde Ca<sup>2+</sup> uitstroom uit het SR en een verminderde gevoeligheid van de filamenten voor Ca<sup>2+</sup>-ionen.<sup>10,12</sup>

Omdat herstel van schade door oxidanten veel tijd vergt, kan vermoeidheid door ROS/RNS dagenlang voortduren en soms zelfs een chronisch karakter krijgen. Meer hierover in een later artikel.

Dat oxidanten vermoeidheid kunnen veroorzaken blijkt ook uit indirect bewijs. Toedienen van antioxidant zoals ascorbinezuur (vitamine C),



**Tabel I.** Voorbeelden van activiteiten waarbij perifere factoren het prestatievermogen zouden kunnen beperken (bewerkt overgenomen uit Cheng et al.<sup>8</sup>).

Factor	Activiteiten
Verminderde kracht van kruisbruggen door stijging [ $P_i$ ]	gewichtheffen 100 meter hardlopen
Verminderde $Ca^{2+}$ -uitstroom SR door stijging [ $P_i$ ]; neerslag van calciumfosfaat in SR door stijging [ $P_i$ ] en daling [ATP]	200 meter hardlopen 50 meter zwemmen 500 meter schaatsen
Verminderde $Ca^{2+}$ -gevoeligheid van myofibrillen door stijging [ $P_i$ ]	400/800 meter hardlopen 100/200 meter zwemmen 1000/1500 meter schaatsen
Beschadiging van eiwitten door oxidanten	5000 meter hardlopen 10.000 meter schaatsen
Glycogeendepletie	(halve) marathon hardlopen 30/50 km langlaufen

$\alpha$ -tocoferol (vitamine E) en N-acetylcysteïne (NAC) kan het optreden van vermoeidheid uitstellen. Dit geldt zowel voor geïsoleerde spieren als voor intacte proefpersonen.<sup>8,13</sup> Toch is het niet verstandig om als sporter antioxidanten te gaan slikken, behalve misschien voorafgaand aan een belangrijke wedstrijd. Het neutraliseren van zuurstof- en stikstofradicalen kan namelijk ten koste gaan van trainingseffecten (zie kader).

### Overige factoren

Er zijn nog meer perifere factoren die kunnen bijdragen aan vermoeidheid. Hun werking komt er vaak op neer, dat ze het effect van de hierboven beschreven processen versterken. Voorbeelden zijn daling van de pH (door het vrijkomen van  $H^+$ -ionen bij splitsing van ATP) en stijging van de temperatuur (door het verhoogde stofwisselingsniveau). Het netto effect van deze factoren is echter moeilijk in de schatten, omdat zij langs andere wegen ook een positieve invloed hebben op het prestatievermogen.<sup>8,13,15</sup>

### Snelle vezels raken snel vermoeid

De gevoeligheid voor perifere factoren verschilt per vezeltype. Uit experimenten met geïsoleerde spiervezels is gebleken dat snelle vezels (type II)

eerder vermoeid raken dan langzame (type I).<sup>13</sup> Dit heeft verschillende oorzaken:

- Type II vezels contraheren en relaxeren sneller dan type I vezels doordat zij filamenten bezitten die sneller koppelen en ontkoppelen. Per tijds eenheid worden er meer kruisbruggen gevormd. Hierdoor verbruiken zij ook meer ATP en komt er meer anorganisch fosfaat ( $P_i$ ) vrij.
- Een snelle relaxatie is alleen mogelijk als  $Ca^{2+}$ -ionen in hoog tempo worden teruggepompt naar het SR. De dichtheid van calciumpomp-moleculen in de wand van het SR (zie figuur 3) blijkt bij snelle vezels dan ook hoger te zijn dan bij langzame vezels.<sup>16</sup> Ook dit leidt tot een hoger ATP-verbruik.
- Myofilamenten van snelle vezels zijn gevoeliger voor schade door oxidanten.<sup>12</sup>
- Snelle vezels zijn voor hun energievoorziening grotendeels afhankelijk van de (anaerobe) glycolyse, terwijl langzame vezels vooral aerob functioneren en daarbij naast koolhydraten ook vetzuren als brandstof gebruiken. De glycolyse kan een spiervezel per seconde meer ATP leveren dan de aerobe stofwisseling, maar per gram glycogeen is de ATP-opbrengst van de glycolyse juist veel lager (ongeveer 1:18).<sup>5</sup> Daarom zal

glycogeendepletie bij snelle vezels eerder optreden dan bij langzame, ook al bevatten zij in rust meestal meer glycogeen per kubieke mm spiervezel.

Uit laboratoriumexperimenten blijkt dat bij maximale statische arbeid (te vergelijken met gewichtheffen) de kracht van snelle vezels al binnen enkele seconden afneemt. Bij maximale dynamische arbeid (te vergelijken met sprinten), waar contractie en relaxatie elkaar afwisselen, gebeurt dit binnen enkele tientallen seconden.<sup>7,12</sup> Aan de andere kant van het perifere vermoeidheidsspectrum staat dynamische arbeid onder het niveau van de lactaatrempel, waarbij vooral langzame vezels actief zijn. Deze kan urenlang worden volgehouden. De geleidelijke afname van het prestatievermogen die optreedt tijdens ultramarathons wordt grotendeels toegeschreven aan centrale factoren.<sup>17</sup>

### Conclusie

Terug naar onze vraagstelling: wat zijn de belangrijkste perifere factoren die vermoeidheid kunnen veroorzaken, hoe werken zij en wat is hun invloed op het prestatievermogen? Naar alle waarschijnlijkheid zijn dit:

1. *Stijging van de concentratie anorganisch fosfaat in het sarcoplasma.* Dit beïnvloedt de excitatie-contractie-

koppeling op verschillende manieren (zie tekst).

2. *Daling van de ATP-concentratie in het sarcoplasma.* Dit bevordert in combinatie met factor 1 het neerslaan van calciumfosfaat in het sarcoplasmatisch reticulum.
3. *Productie van oxidanten (zuurstof- en stikstofradicalen) bij de aanmaak van ATP.* Oxidanten kunnen eiwitten die een rol spelen bij de spiercontractie beschadigen.
4. *Depletie van spierglycogeen.* Dit kan leiden tot vermoeidheid via daling van de bloedsuikerspiegel (centrale factor) en afname van het maximale aerobe vermogen.

De factoren 1 en 2 zijn vooral van belang bij kortdurende, explosieve arbeid. Factor 3 zal de grootste invloed hebben bij zo lang mogelijk volgehouden arbeid op VO<sub>2</sub>max-niveau, terwijl factor 4 zich vooral zal manifesteren bij langdurige arbeid rond het niveau van de lactaattrempel. In tabel 1 zijn per factor enkele situaties genoemd waarin deze het prestatievermogen zou kunnen beperken.

Bij deze tabel horen wel enkele kanttekeningen:

- Het gaat hier om extrapolaties vanuit resultaten in het laboratorium, niet om waarnemingen in de sportpraktijk.
- De factoren overlappen elkaar in relatie tot intensiteit en duur van de inspanning. Het is bijvoorbeeld goed mogelijk dat vorming van calciumfosfaat in het SR bij 400 meter hardlopen meer invloed heeft dan de verminderde Ca<sup>2+</sup>-gevoeligheid van de myofibrillen.
- De invloed van centrale factoren is

hier buiten beschouwing gelaten. Vooral het laatste punt verdient aandacht. Bij de bespreking van de factoren *glycoegeendepletie* en *uitstroom van K<sup>+</sup>-ionen* zagen we al dat veranderingen in de periferie de activiteit van motorische centra kunnen verminderen. Het is goed mogelijk dat deze (of andere) centrale factoren het prestatievermogen al beperken voordat perifere factoren daaraan toekomen. Tijd dus om ons met die factoren bezig te houden. Dat gebeurt in het volgende artikel.

## Referenties

1. Burgerhout WG (2017). Visies op vermoeidheid. Deel 1: Waarom houdt dat verzuren maar niet op? *Sportgericht*, 71 (5), 20-22.
2. Burgerhout WG (2017). Visies op vermoeidheid. Deel 2: Hobbels en valkuilen in het onderzoek. *Sportgericht*, 71 (6), 21-25.
3. Enoka RM & Duchateau J (2016). Translating fatigue to human performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 48 (11), 2228-2238.
4. Shei R-J & Mickleborough TD (2013). Relative contributions of central and peripheral factors in human muscle fatigue during exercise: A brief review. *Journal of Exercise Physiology Online*, 16 (6), 1-17.
5. Burgt M van der et al. (2017). *Fysiologie* (8e druk). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
6. Alberts B et al. (2004). *Essential cell biology* (2e druk). New York: Garland Science.
7. Macintosh BR, Holash RJ & Renaud J-M (2012). Skeletal muscle fatigue – regulation of excitation-contraction coupling to avoid metabolic catastrophe. *Journal of Cell Science*, 125, 2105-2114.
8. Cheng AJ, Place N & Westerblad H (2017). Molecular basis for exercise-induced fatigue: the importance of strictly controlled cellular Ca<sup>2+</sup>-handling. *Cold Spring Harbour Perspectives in Medicine*, E-pub ahead of print, doi: 10.1101/cshperspect.a029710.
9. Williams JH, Batts TW & Lees S (2013). Reduced muscle glycogen differentially affects

exercise performance and muscle fatigue. *ISRN Physiology*, volume 2013, article ID 371235, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/371235>

10. Place N et al. (2010). Muscle fatigue: from observations in humans to underlying mechanisms studied in intact single muscle fibres. *European Journal of Applied Physiology*, 110, 1-15.
11. Twomey R et al. (2017). Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiologie Clinique*, 47 (2), 95-110.
12. Lamb GD & Westerblad H (2011). Acute effects of reactive oxygen and nitrogen species on the contractile function of skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 589 (9), 2119-2127.
13. Allen DG, Lamb GD & Westerblad H (2008). Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiological Reviews*, 88, 287-332.
14. Merry TL & Ristov M (2016). Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *The Journal of Physiology*, 594 (18), 5135-5147.
15. Grassi B, Rossiter HB & Zoladz JA (2015). Skeletal muscle fatigue and decreased efficiency: two sides of the same coin? *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 43 (2), 75-83.
16. Westerblad H, Bruton JD & Katz A (2010). Skeletal muscle: Energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability. *Experimental Cell Research*, 316, 3093-3099.
17. Martin V et al. (2010). Central and peripheral contributions to neuromuscular fatigue induced by a 24-h treadmill run. *Journal of Applied Physiology*, 108, 1224-1233.

## Over de auteur

Wim Burgerhout is fysioloog. Hij studeerde aan de Universiteit Utrecht en deed zijn promotieonderzoek aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Tot zijn pensionering was hij als docent en onderzoeker verbonden aan de Faculteit Gezondheidszorg van de Hogeschool Utrecht. Momenteel is hij actief als freelance docent en auteur. E-mail: [wim.burgerhout@ziggo.nl](mailto:wim.burgerhout@ziggo.nl).