

---

## Editorial

---

### Why all muscles are not alike

---

R.J. Storella PhD

---

When I was in graduate school, my advisor put forth the proposition that you can predict neuromuscular blocking characteristics from the motor unit type. Predict neuromuscular blocking characteristics from motor unit types? ... You can not predict neuromuscular blocking characteristics from the motor unit type! (paraphrased from *Soft Parade, by the Doors*)

The proposition that muscle pharmacology depends upon motor unit type is relevant to anaesthetists. Since human muscles differ in their muscle fibre type composition,<sup>1</sup> it provides a general explanation for the clinical observation that different muscles are blocked to different levels for different amounts of time<sup>2</sup> and explanations are always comforting. Moreover, if a quantitative relationship between muscle fibre type and response to blocking drugs were determined, then there would be a rational basis for predicting the relative clinical responsiveness of different muscles to neuromuscular blocking drugs. This would be useful because it is technically very difficult to actually measure neuromuscular block in more than a few muscles under clinical conditions.

In the early 1980s, the proposition that the response to neuromuscular blocking drugs depended upon motor unit type made sense. Motor units (a motor neuron and the many muscle fibres that it innervates) can be characterized physiologically, histochemically and anatomically and then divided into two or three types with shared groupings of characteristics.<sup>3,4</sup> A popular typing scheme divides motor units into "slow" and "fast" motor units. Compared with fast motor units, slow units have: a slower half-relaxation time of contraction, a lower frequency for tetanic fusion, less maximal tetanic tension, less fatigability, unique ATPase staining, more enzymes for oxidative metabolism, smaller axons, smaller muscle fibres and fewer muscle fibres per axon. These characteristics seemed consistent with their function during voluntary contractions; slow motor units are the first to be recruited into a whole muscle contraction, fire at a lower frequency and for longer durations. Since

differences in motor unit function seemed to correspond to differences in cellular structure and physiology, it made sense that their would also be corresponding differences in motor unit pharmacology.

Early findings supported the proposition that the pharmacology of the whole muscle was related to its muscle fibre type composition, i.e., the proportion of slow and fast motor units. In most of these studies, a "slow" muscle (almost always the soleus) was compared with a mixed muscle (the diaphragm in some species) or a predominantly "fast" muscle (e.g., gastrocnemius or tibialis anterior). The slow muscle differed from the others in many respects including the depth of nondepolarizing block,<sup>5-8</sup> tendency for succinylcholine to cause phase II block<sup>9</sup> the facilitatory response to edrophonium<sup>10</sup> and whether tetanic fade could be reversed by anticholinesterases.<sup>11</sup> By the mid-1980s, almost every major neuromuscular research laboratory had published a paper or an abstract studying neuromuscular drugs in both a fast and a slow muscle and there was implicit acknowledgement of the importance of muscle type to pharmacology. As Frank Standaert wrote in 1990<sup>12</sup> "The difference in the nerve endings, and in the muscle surfaces related to them, are probably responsible for *the differences in the response to muscle relaxants of fast and slow muscles*, but the nature of these relationships, too, is unknown (emphasis added)."

Of course, there was some uncertainty about this proposition. Importantly, there were no studies that statistically tested the hypothesis that motor unit type and pharmacology were related. None of the studies in this area attempted to determine a quantitative relationship between fibre type composition and pharmacological response across whole muscles, usually because only two or three muscles were compared. Additionally, no one reported on the pharmacological response of typed individual motor units within a whole mixed muscle.

Moreover, some results did not seem consistent with a strong relationship between motor unit type and response to neuromuscular drugs. Although once a believer in the proposition, I became skeptical about the importance of motor unit type to pharmacology because

---

From the Department of Anesthesiology, Hahnemann University, Philadelphia.

of the following experiments. First, while fast muscles were more sensitive to d-tubocurarine (dTC) in the cat, the opposite was true in the rat.<sup>13</sup> Second, sub-maximal nerve stimulation, which might be expected to stimulate slow motor units selectively, does not appear to alter appreciably clinical measurements of neuromuscular block at the thumb compared with supramaximal stimulation.<sup>14,15</sup> In experiments presented at the 4th International Neuromuscular Meeting in Montreal (1992), we examined the effects of submaximal stimulation in the rat phrenic nerve-diaphragm preparation which has approximately 30% slow muscle fibres.<sup>16</sup> Reducing the stimulation voltage of the nerve to level that reduced twitch by 75% produced a twitch that was slower as determined by an increasing half-relaxation time (29 vs 19 msec). However, the amount of block produced by about 1  $\mu$ M dTC did not differ between submaximal and supramaximal stimulation (49 vs 52% block). This suggests, but does not conclusively demonstrate, that the subpopulation of slower motor units in the diaphragm do not differ from the whole population in their curare sensitivity. Third, we attempted the demanding task of detecting differences in dTC sensitivities between *individual* fast and slow motor units within a single muscle. We used standard techniques<sup>17</sup> to isolate and identify a fast and a slow motor unit in medial gastrocnemius muscles. dTC was administered by infusion until both motor units in the pair were blocked. Unfortunately, we were only able to study three pairs of motor units, and in only two of the three pairs was the fast motor unit blocked first, a completely inconclusive result. However, we noticed that for all six motor units studied, infusion of dTC produced a very graded neuromuscular block (i.e., producing all levels of block from 0 to 100%, not the near all-or-none type response that we expected) indicating that even for a single motor unit, there is a wide variation among its neuromuscular junctions to the response to dTC. Nonetheless, the proposition that was never really confirmed, was never really refuted.

At last, the papers by Ibebunjo *et al.* In the May issue of the CJA<sup>18,19</sup> provide a clear demonstration that motor unit type does not predict responsiveness to neuromuscular blocking drugs. Examining seven different muscles in the goat with slow (type I) motor unit compositions ranging from 10 to 100%, they were unable to detect a relationship between muscle fibre type composition and either vecuronium or succinylcholine neuromuscular block. Thus, the proposition that was put forth for many years should be put to rest; you cannot predict neuromuscular blocking characteristics from the motor unit type.

Of course we must now reconsider an important question: what cellular characteristics determine the relative

responsiveness of different muscles to neuromuscular blocking drugs?

Ibebunjo *et al.*<sup>18,19</sup> provide some results suggesting an answer to this question. They find that muscle fibre cross sectional area is related to the duration of the recovery from both vecuronium and succinylcholine neuromuscular block. The meaning of this finding is clouded by the weak correlations between size and sensitivity ( $r^2$ s of about 25% or less) and by the use of recovery duration as an index of sensitivity to block. In regard to the latter, the more standard measure of drug potency, the ED<sub>50</sub>, was not related to fibre size for either vecuronium or succinylcholine. Nonetheless, the authors are to be applauded for putting forth a new proposition: sensitivity to neuromuscular drugs is related to the muscle fibre size. This is reasonable in that motor unit size, like type, has also been related to function.<sup>4,20</sup> Further, Ibebunjo *et al.*<sup>18,19</sup> have given this hypothesis an electrophysiological explanation. Importantly, this explanation is testable using standard electrophysiological techniques by comparing muscle fibre capacitances (an index of size) to the concentrations of drugs that block the fibres' endplate potentials.

While I look forward to the testing of this new proposition, I look backward with some distress. First, it is disconcerting that with all the basic, molecular, biochemical, and cellular research on the neuromuscular junction, we remain at a loss for a good quantitative explanation for the clinical reality that different muscles have different responses to neuromuscular blocking drugs. Second, it is sobering to recognize how easy it is for a reasonable but untested proposition to become a familiar and comforting crutch, if not dogma.

When I finished graduate school, I put forth the proposition that you can cause fade in acetylcholine release with neuromuscular blocking drugs. ...

---

## Pourquoi tous les muscles ne se ressemblent pas

---

Au cours de ma formation, mon maître suggérait que le type d'unité motrice permettait de prédire les caractéristiques d'un bloc neuromusculaire. Prédire les caractéristiques d'un bloc neuromusculaire par le type d'unité

motrice. Prédire les caractéristiques du bloc neuromusculaire par le type d'unité motrice? ... Vous ne pouvez prédire les caractéristiques d'un bloc neuromusculaire par le type d'unité motrice! (paraphrase de la chanson *Soft Parade* du groupe *The Doors*).

La corrélation entre la pharmacologie musculaire et le type d'unité motrice constitue pour les anesthésistes une hypothèse raisonnable. Comme les muscles humains sont composés de fibres diversifiées,<sup>1</sup> cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi, entre les muscles, les blocs sont de profondeur et de durée différentes.<sup>2</sup> Ce genre d'explication peut nous rassurer. En outre, si nous pouvions déterminer un rapport quantitatif entre le type de la fibre musculaire et sa réponse aux relaxants, nous aurions une base rationnelle permettant de prédire en clinique la réactivité relative de différents muscles aux relaxants. Ceci serait utile parce qu'il est présentement techniquement très difficile en clinique de mesurer un bloc dans plus qu'un petit nombre de muscles.

Au début des années 1980, l'hypothèse d'une dépendance entre la réponse aux myorelaxants et le type d'unité motrice avait un certain sens. Les unités motrices (un neurone moteur et les nombreuses fibres musculaires qu'il innerve) peuvent être caractérisées physiologiquement, histochimiquement et anatomiquement et divisées par la suite en deux ou trois types ayant des caractéristiques semblables.<sup>1,4</sup> Un système de classification à la mode consiste à répartir les unités motrices en unité « lentes » et « rapides ». Comparativement aux rapides, les unités lentes ont un demi-temps de contraction de relaxation plus long, une fréquence de fusion téτανique plus lente, une tension téτανique maximale inférieure, moins de fatigue, une coloration exclusive de l'ATPase, plus d'enzymes disponibles pour le métabolisme oxydatif, des axones plus petits, des fibres musculaires plus petites et un nombre inférieur de fibres musculaires par axone. Ces caractéristiques semblaient adaptées à leur fonction pendant la contraction volontaire: les unités motrices lentes sont d'abord recrutées dans une contraction musculaire complète et déchargent à une fréquence plus lente et pendant plus longtemps. Comme les différences fonctionnelles de l'unité motrice semblent correspondre à des différences structurelles et physiologiques, il est logique de penser qu'il peut, en contrepartie, exister des différences pharmacologiques.

Les données initiales supportaient l'hypothèse selon laquelle la pharmacologie d'un muscle avait un rapport avec la composition de ses fibres, c.-à-d., la proportion entre fibres rapides et lentes. Dans la plupart de ces études, un muscle « lent », (la plupart du temps le soléaire), était comparé à un muscle « rapide » (le diaphragme pour la plupart des espèces) ou un muscle à prédominance « rapide » (per ex., le gastrocnémien ou

le tibial antérieur). Le muscle lent différait des autres sous plusieurs aspects dont la profondeur de son bloc avec un non dépolarisant,<sup>5-8</sup> sa tendance au bloc de phase II avec la succinylcholine,<sup>9</sup> sa réponse facilitatoire à l'édrophonium<sup>10</sup> et à sa capacité de neutraliser l'affaiblissement de la réponse téτανique par les anticholinestérases.<sup>11</sup> Au milieu des années 1980, la plupart des laboratoires de recherches neuromusculaires avait publié un article ou au moins un résumé comparant des agents neuromusculaires sur des muscles lents ou rapides et on reconnaissait implicitement l'importance pharmacologique du type de muscle. Comme l'écrivait Frank Standaert en 1990:<sup>12</sup> « La différence de la terminaison et sa relation avec la surface musculaire sont vraisemblablement responsables de la différence de réponse évoquée par le myorelaxants dans des muscles rapides et lents, mais la nature de cette relation est inconnue elle aussi ».

Cette hypothèse suscite de nombreux points d'interrogation. Il est très important de noter toutefois qu'aucune étude n'a vérifié statistiquement l'hypothèse qui veut qu'il y ait un rapport entre le type d'unité motrice et la pharmacologie. Dans ce domaine, aucune des études n'a essayé de déterminer une relation quantitative entre la composition du type de fibre et la réponse pharmacologique sur des muscles complets, généralement parce que deux ou trois muscles seulement étaient comparés. En outre, personne n'a étudié la réponse pharmacologique d'unités motrices individuelles à l'intérieur d'un muscle mixte complet.

D'ailleurs, certains résultats ne supportent pas de relation étroite entre le type d'unité motrice et la réponse aux myorelaxants. Bien que j'aie à un moment favorisé cette hypothèse, je suis devenu sceptique quant à l'importance du type d'unité motrice et la pharmacologie après les expériences suivantes. D'abord, parce que les muscles rapides du chat étaient sensibles à la d-tubocurarine (dTC), alors que ceux du rat ne l'étaient pas.<sup>13</sup> Deuxièmement, la stimulation nerveuse sous-maximale, qui, selon nos attentes devrait stimuler sélectivement les unités motrices lentes, ne semble pas modifier de façon appréciable la mesure clinique du bloc neuromusculaire au pouce comparativement à la stimulation supramaximale.<sup>14,15</sup> Au cours de travaux présentés au 4th International Neuromuscular Meeting à Montréal en 1992, nous avons étudié chez le rat les effets de la stimulation supramaximale sur une préparation nerf phrénique-diaphragme qui possède environ 30% de fibres musculaires lentes.<sup>16</sup> La baisse du voltage de la stimulation nerveuse à un niveau qui réduisait le twitch de 75% produisait un twitch plus lent, comme le montrait l'augmentation du temps de demi-relaxation (29 vs 19 msec). Cependant, la profondeur du bloc produit par

la dTC 1  $\mu\text{M}$  était identique pendant la stimulation sous-maximale et supramaximale (bloc de 49 vs 52%). Ceci suggère, sans le prouver de façon concluante, que la sous-population d'unités motrices lentes du diaphragme ne diffère pas de l'ensemble de la population des unités au regard de sa sensibilité au curare. Troisièmement nous avons entrepris la tâche ardue de déceler les différences de sensibilité à la dTC entre les fibres motrices individuelles rapides et lentes. Nous avons utilisé des techniques normalisées<sup>17</sup> pour isoler et identifier l'unité motrice rapide du muscle gastrocnémien de l'unité lente. La dTC était administrée en perfusion jusqu'à ce que la paire soit bloquée. Malheureusement, nous n'avons pu étudier que trois paires d'unités motrices, et pour seulement deux des trois paires, l'unité rapide a été bloquée en premier, ce qui n'était pas concluant. Cependant, nous avons noté que pour toutes les six unités motrices étudiées, la perfusion de dTC produisait un bloc neuromusculaire très graduel (c.-à-d., la production de tous les niveaux de bloc de 0 à 100% et non la réponse attendue de « type tout ou rien »), ce qui indiquait que même pour une seule unité motrice, il y avait entre les différentes jonctions neuromusculaires une grande variation des réponses à la dTC. Toutefois, l'hypothèse qui n'avait jamais été réellement confirmée n'a pu être réellement réfutée.

Enfin, dans le numéro de mai du Journal, les articles par Ibebunjo *et al.*<sup>18,19</sup> démontrent clairement que le type d'unité motrice ne prédit pas la réactivité aux myorelaxants. À l'examen de sept muscles de chèvre différents composés de fibres motrices lentes (type I) en proportions variant de 10 à 100%, ils ont été incapables de déterminer une relation entre le type de fibre et le bloc neuromusculaire au vécuronium et à la succinylcholine. On peut donc maintenant enterrer l'hypothèse avancée depuis plusieurs années: vous ne pouvez prédire les caractéristiques du bloc neuromusculaire à partir du type d'unité motrice.

Il nous faudra vraiment revoir maintenant une importante question: quelles caractéristiques cellulaires déterminent la réactivité relative des différents muscles aux myorelaxants?

Les résultats obtenus par Ibebunjo *et al.*<sup>18,19</sup> suggèrent une réponse à cette question. Ils ont trouvé que la surface de la fibre musculaire coupée transversalement était en rapport avec la durée de la récupération du bloc neuromusculaire au vécuronium et à la succinylcholine. La signification de cette découverte est amoindrie par la faible corrélation entre la dimension et la sensibilité des  $r^2$  d'environ 25% ou moins) et par l'utilisation de la durée de la récupération comme index de sensibilité au blocage. Sur ce dernier point, la mesure plus standardisée de la puissance d'un agent, l' $\text{ED}_{50}$ , n'était pas en

rapport avec la dimension de la fibre autant pour le vécuronium que la succinylcholine. Néanmoins, il faut applaudir les auteurs pour la formulation d'une nouvelle hypothèse: la sensibilité aux myorelaxants est en corrélation avec la dimension de la fibre. Déjà la dimension de l'unité motrice, comme son type, avait été avec raison associée à sa fonction.<sup>4,20</sup> En outre, Ibebunjo *et al.*<sup>18,19</sup> ont fourni une explication électrophysiologique pour cette hypothèse. Ce qui est important, cette explication est vérifiable avec des techniques électrophysiologiques normalisées en comparant les capacitances des fibres motrices (un indice de la dimension) aux concentrations d'agents qui bloquent le potentiel de la plaque terminale des fibres.

Pendant que j'anticipe la vérification de cette hypothèse, je regarde en arrière avec désarroi. D'abord, il est déconcertant de constater qu'avec toute la recherche fondamentale, moléculaire, biochimique et cellulaire portant sur la jonction neuromusculaire, nous sommes toujours à court d'une bonne explication sur une réalité clinique évidente: les différents muscles réagissent différemment aux myorelaxants. Deuxièmement, il est pénible de constater comment il est facile pour une hypothèse raisonnable mais non prouvée de devenir une vérité consacrée et de tout repos, sinon un dogme.

Quand j'ai terminé ma formation en spécialité, j'ai émis l'hypothèse selon laquelle vous pouvez provoquer un affaiblissement de la libération de l'acétylcholine avec un myorelaxant...

## References

- 1 Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973; 18: 111-29.
- 2 Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology* 1991; 74: 833-7.
- 3 Buchthal F, Schmalbruch H. Motor unit of mammalian muscle. *Physiol Rev* 1980; 60: 90-142.
- 4 Sybert GW, Munson JB. Basis of segmental motor control: motoneuron size of motor unit type? *Neurosurgery* 1981; 8: 608-21.
- 5 Paton WDM, Zaimis EJ. The action of d-tubocurarine and of decamethonium on respiratory and other muscles in the cat. *J Physiol* 1951; 112: 311-31.
- 6 Bonta IL, Goorissen EM. Different potency of pancuronium bromide on two types of skeletal muscle. *Eur J Pharmacol* 1968; 4: 303-6.
- 7 Marshall IG. The effects of three short-acting neuromuscular blocking agents on fast- and slow-contracting muscles of the cat. *Eur J Pharmacol* 1973; 21: 299-304.
- 8 Day NS, Blake GJ, Standaert FG, Dreichen KL. Charac-

- terization of the train-of-four response in fast and slow muscles: effect of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology* 1983; 58: 414–7.
- 9 Jewell PA, Zaimis EJ. A differentiation between red and white muscle in the cat based on responses to neuromuscular blocking agents. *J Physiol* 1954; 124: 417–28.
  - 10 Hall ED. Glucocorticoid modification of the responsiveness of a fast (type 2) neuromuscular system to edrophonium and d-tubocurarine. *Exp Neurol* 1980; 69: 349–58.
  - 11 Storella RJ Jr, Baker T. Activity-dependent differences between rat fast and slow neuromuscular systems. *Eur J Pharmacol* 1988; 145: 299–304.
  - 12 Standaert FG. Neuromuscular physiology. *In: Anesthesiology*, 3rd Ed. RD Miller (Ed.). New York: Churchill Livingstone, 1990; 659–84.
  - 13 Storella RJ Jr, Riker WF, Baker T. d-Tubocurarine sensitivities of a fast and a slow neuromuscular system of the rat. *Eur J Pharmacol* 1985; 118: 181–4.
  - 14 Sliverman DG, Connelly NR, O'Connor TZ, Garcia R, Brull SJ. Accellographic train-of-four at near-threshold currents. *Anesthesiology* 1992; 76: 34–8.
  - 15 Sliverman DG, Brull SJ. Assessment of double-burst monitoring at 10 mA above threshold current. *Can J Anaesth* 1993; 40: 502–6.
  - 16 Green HJ, Reichmann H, Pette D. Inter- and intraspecies comparisons of fibre type distribution and of succinate dehydrogenase activity in type I, IIA and IIB fibres of mammalian diaphragms. *Histochemistry* 1984; 81: 67–73.
  - 17 Cope TC, Webb CB, Botterman BR. Control of motor-unit tension by rate modulation during sustained contractions in reinnervated cat muscle. *J Neurophysiol* 1991; 65: 648–56.
  - 18 Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F. Duration of succinylcholine and vecuronium blockade but not potency correlates with the ratio of endplate size to fibre size in seven muscles in the goat. *Can J Anaesth* 1996; 43: 485–94.
  - 19 Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F. Properties of fibres, endplates and acetylcholine receptors in the diaphragm, masseter, laryngeal, abdominal and limb muscles in the goat. *Can J Anaesth* 1996; 43: 475–84.
  - 20 Henneman E, Olson CB. Relations between structure and function in the design of skeletal muscles. *J Neurophysiol* 1965; 28: 581–98.