Editorials

Is propofol neurotoxic to the developing brain?

Hossam El Beheiry MB BCH MSC PhD FRCPC,* Brian Kavanagh MB BSC MRCP(I) FRCPC FEARCS(I)Hon[†]

SINCE the introduction of propofol into clinical anesthesia almost 25 years ago, concerns have evolved about toxicity – especially in young patients. These concerns are articulated in the latest Food and Drug Administration Pediatric Exclusivity Labelling Changes, which (as of July 14, 2006) state:

- *Induction of anesthesia remains the same – 3 years of age and above*
- *Propofol is not indicated for pediatric ICU sedation as safety has not been established. In a single multicenter trial of ICU sedation in critically ill pediatric patients (patients with upper respiratory tract infections excluded), the incidence of mortality (causality not established) was 9% in the propofol arm versus 4% in the standard sedative agents arm.¹*

The propofol infusion syndrome is a well-publicized example of one such concern,²⁻⁴ another is the idea that this anesthetic is toxic to the developing brain. The latter concern may stem from the fact that propofol is a derivative of the parent compound, phenol which is indeed neurotoxic.⁵ In fact, several case reports have linked propofol to the occurrence of neuroexcitatory phenomena such as seizures, dystonia, choreiform and jerky movements and opisthotonus, in neonates and older children.⁶

Based on the idea that the propofol molecule might convey some of the neurotoxic properties of its parent pharmacophore, phenol, Al-Jahdari *et al.*⁷ examined the vulnerability of chick-embryonic neurons to propofol exposure. The study, which appears in this issue of the *Canadian Journal of Anesthesia*, used growth cone collapse bioassay, i.e., suppression of growth cone advancement as an endpoint for the assumed

neurotoxic effects of propofol. The growth cone is the motile tip of a developing neuronal axon responsible for axonal elongation and path finding to seek its synaptic target on other neurons. To reach its target, the growth cone contains receptors that respond to guidance molecules, i.e., stimulators and inhibitors for axonal outgrowth.⁸ Al-Jahdari *et al.*⁷ showed that application of propofol ≥ 50 μ M in the culture medium significantly decreased the length of neurites emanating from the bleb of the growth cones. More importantly, the effective propofol concentration that produced a 50% suppression of growth cone development as measured by a three-level morphological scoring system was almost 100 μ M. In addition, the deterioration of the growth cone development was reversible after six hours and irreversible after 24 hr of propofol 100 μ M application. Finally, lactic dehydrogenase leakage from the developing neurons, a measure of cytotoxicity, did not increase unless those neurons were exposed to propofol concentrations ≥ 500 μ M. All of these data are interpreted as meaning that propofol is toxic to developing neurons – and suppresses their growth.

But is this true at the bedside? The challenge for us is to attribute meaning to these results in the context of clinical anesthesiology. This requires a series of assumptions. First, we must assume that the results may translate to the clinical setting despite the fact that they were obtained from avian embryonic neurons that were treated in a sterile dish containing an artificial culture medium while being incubated in stringently controlled experimental conditions. Second, we have to come to a decision about the magnitude of the anesthetic/sedative concentration of propofol in the brains of the relevant patient populations. The Table shows that the highest propofol serum concentration measured in pediatric patients during different clinical

From the Department of Anesthesia and Pain Management,* University Health Network, Toronto Western Hospital; the Departments of Anesthesia and Critical Care Medicine,[†] Hospital for Sick Children; and the Department of Anesthesia,^{††} University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Hossam El Beheiry, Department of Anesthesia and Pain Management, Toronto Western Hospital, 399 Bathurst St., Rm. 2MC405, Toronto, Ontario M5T 2S8, Canada. Phone: 416-603-5118; Fax: 416-603-6494; E-mail: beheiry@uhnres.utoronto.ca

TABLE Serum concentrations of propofol in pediatric patients of different age groups during anesthesia and sedation

Age group	iv Dose	Serum blood levels	Comments	Reference
<i>In utero</i>				
7-11 weeks				9
Fetal		0.9 (CI 0.68-1.11) mg·L ⁻¹	Mean concentration of samples taken over 20 min after dose	
Maternal	3 mg·kg ⁻¹	1.96 (CI 1.49-2.42) mg·L ⁻¹	Mean concentration of samples taken over 20 min after dose	
<i>Term</i>				
Fetal		0.34-0.68 mg·L ⁻¹	Blood sampling taken at delivery	10
Maternal	2 mg·kg ⁻¹	0.53-1.48 mg·L ⁻¹	Blood sampling taken at delivery	
<i>Neonates</i>				
3-17 months	2-4 mg·kg ⁻¹ ·hr ⁻¹	3.71 (SD ± 5.38) mg·L ⁻¹	Blood sampling at BIS values 70-75	11
4-24 months	2.5-3 mg·kg ⁻¹	5 mg·L ⁻¹ *	Max concentration after <i>iv</i> bolus	12
<i>Young children</i>				
1-5 yr	2-3 mg·kg ⁻¹ ·hr ⁻¹	1.3 (SEM ± 0.1) mg·L ⁻¹	Blood sampling during sedation	13
1-3 yr	4 mg·kg ⁻¹	4.2 mg·L ⁻¹ †	Max concentration after <i>iv</i> bolus	14

*5 mg·L⁻¹ was determined from the propofol blood concentration-time profile (Figure 1 of reference 12). †4.2 mg·L⁻¹ is the calculated peak serum concentration (C_p) from the published central volume of distribution (V_C) and the *iv* dose (C_p = Dose/V_C). BIS = bispectral index; CI = 95% confidence interval; SEM = standard error of mean.

situations is 5 mg·L⁻¹. The effective concentration that showed 50% toxicity in the present study was almost 100 µM or 17.827 mg·L⁻¹.^A Now, let us speculate that propofol has similar solubility and diffusion coefficients in human brains as well as chick-embryo growth cones, and that the free unbound propofol fraction is comparable in both human blood and culture media. Hence, the experimental neurotoxic propofol concentration (17.827 mg·L⁻¹) is 3.6 times the highest anesthetic serum concentration found in pediatric patients (5 mg·L⁻¹). Also, such neurotoxic propofol concentration is 20 times the highest fetal concentration measured post-maternal induction with propofol. Third, we should presume that there are similarities in the time-dependent toxic changes that might occur in human developing neurons and chick growth cones when they are exposed to propofol. The study found that even at propofol 100 µM the effects on growth cones were reversible and they were irreversible after 24 hr of exposure.⁷ This indicates that for propofol molecules to act as neurotoxins, they not only have to be available in very high concentrations, but must also be in direct contact with the neuronal structures for appreciably long periods of time.

Instead of evidence of probable patient harm, we believe that the results of the current study suggest that propofol does not possess significant neuro-

toxicant effects in developing neurons – at least not in clinically recommended doses. This does not mean that all is well; indeed, we should still be vigilant during the use of propofol in certain patient populations e.g., neonates, infants, young children and parturients, especially with large doses or for prolonged periods. Thus, the anesthesiologist is correctly careful about using propofol in pediatric intensive care unit or as a total *iv* technique for long cases. Therefore, the notice issued by the Canadian Health Protection Board in 2001 which emphasizes the importance of strict adherence to the current approved indications for use of propofol as described in the product monograph, should be considered very seriously.^{3,15} *In vivo* and *in vitro* research should continue to elucidate the effects of propofol and other *iv* and volatile anesthetic agents on the developing brain. Such research is a two-way street: the challenge for the clinician is to remain abreast of the developments in basic research, and the challenge of the researcher is to enable the translational link.

^A The gram molecular weight of propofol is 178.27; hence propofol 1 M represents a concentration of 178.27 g·L⁻¹. A 100 µM (10⁻⁴M) concentration is equivalent to 0.017827 g·L⁻¹ or 17.827 mg·L⁻¹.

Le propofol est-il neurotoxique pour le cerveau en développement ?

Depuis l'introduction du propofol en anesthésie clinique, il y a près de 25 ans, on s'inquiète de plus en plus de sa toxicité, surtout chez les jeunes patients. Ces inquiétudes se retrouvent dans le document *Food and Drug Administration Pediatric Exclusivity Labelling Changes*, daté du 14 juillet 2006, et qui soutient que :

- *L'induction de l'anesthésie demeure la même pour les patients de 3 ans et plus.*
- *Le propofol n'est pas indiqué pour la sédation chez les enfants aux unités de soins intensifs (USI), car son innocuité n'a pas été établie. Il existe une étude multicentrique sur des patients gravement malades aux USI pédiatriques, et non atteints d'infections des voies respiratoires supérieures, dans laquelle l'incidence de mortalité, sans lien de causalité démontré, était de 9 % dans le groupe traité au propofol contre 4 % dans un groupe sous autres sédatifs.¹*

Ces inquiétudes sont survenues à la suite de descriptions largement diffusées du syndrome lié à la perfusion de propofol,²⁻⁴ et de l'idée que le propofol serait toxique pour le cerveau en développement. Ce dernier exemple pourrait venir du fait que le propofol est un dérivé de sa molécule d'origine, le phénol, lequel est vraiment neurotoxique.⁵ Quelques cas ont été décrits où on suggère un lien entre le propofol et des phénomènes neuroexcitateurs comme des convulsions, de la dystonie, des mouvements saccadés ou choréiques et l'opisthotonos, chez des nouveau-nés et des enfants plus âgés.⁶

Partant de l'idée que la molécule de propofol peut posséder certaines des propriétés neurotoxiques du phénol, Al-Jahdari *et coll.*⁷ ont vérifié la vulnérabilité de neurones d'embryon de poussin exposés au propofol. L'étude, présentée dans le présent numéro du *Journal*, comporte une épreuve biologique du collapsus du cône de croissance, c'est-à-dire la suppression du développement du cône de croissance comme mesure des effets neurotoxiques présumés du propofol. Le cône de croissance est la pointe mobile de l'axone du neurone en développement, responsable de l'élongation axonale et de la découverte du parcours

vers sa cible synaptique sur d'autres neurones. Pour lui permettre d'atteindre sa cible, le cône de croissance a des récepteurs qui réagissent aux molécules de guidage, lesquelles stimulent ou inhibent de la pousse axonale.⁸ Al-Jahdari *et coll.*⁷ ont montré que l'application de propofol ($\geq 50 \mu\text{M}$) dans le milieu de culture diminue significativement la longueur des neurites émanant du gonflement des cônes de croissance. Il est plus important de noter que la concentration efficace de propofol pour supprimer de 50 % le développement du cône de croissance, d'après une échelle à trois niveaux basée sur des critères morphologiques, était de presque 100 μM . En outre, la détérioration du développement du cône de croissance était réversible après six heures et irréversible après 24 h d'application de 100 μM de propofol. Enfin, on a mesuré une augmentation de la fuite de déshydrogénase lactique à partir des neurones en développement, une mesure de la cytotoxicité, que si ces neurones étaient exposés à des concentrations de propofol de $\geq 500 \mu\text{M}$. Toutes ces données ont été interprétées comme une preuve que le propofol est toxique pour les neurones en développement et qu'il supprime leur croissance.

Mais est-ce le cas en clinique ? Notre défi est de donner un sens à ces résultats dans le contexte de l'anesthésiologie clinique. D'abord, nous devons supposer que les résultats soient applicables au contexte clinique malgré le fait qu'ils aient été obtenus à partir de neurones d'embryons de poussin traités dans un récipient stérile contenant un milieu de culture artificiel et incubés dans des conditions expérimentales contrôlées de façon stricte. Ensuite, nous devons décider de l'importance de la concentration anesthésique et sédatrice de propofol dans les cerveaux des patients concernés. Le Tableau montre que la concentration de propofol la plus élevée, mesurée chez des enfants dans différents contextes cliniques, est de 5 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$. La concentration efficace correspondant à 50 % de toxicité dans la présente étude était de presque 100 μM ou 17,827 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$.^A Maintenant, supposons que le propofol a une solubilité et des coefficients de diffusion semblables dans le cerveau humain et dans les cônes de croissance des embryons de poussin et que la fraction libre, non liée, de propofol est comparable entre le sang humain et le milieu de culture. Alors, la concentration de propofol neurotoxique expérimentale (17,827 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) est 3,6 fois la concentration plasmatique produisant une anesthésie chez des enfants

A Le poids moléculaire du propofol est de 178,27 ; donc 1 M de propofol représente une concentration de 178,27 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Une concentration de 100 μM (10^{-4}M) équivaut à 0,017827 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ou 17,827 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

TABLEAU Concentrations plasmatiques de propofol chez des enfants de différents groupes d'âge pendant l'anesthésie et la sédation

Groupe d'âge	Dose iv	Concentrations plasmatiques	Commentaires	Référence
<i>In utero</i>				
7-11 semaines				9
Fœtal		0,9 (IC 0,68-1,11) mg·L ⁻¹	Concentration moyenne des échantillons recueillis dans les 20 min après la dose	
Maternel	3 mg·kg ⁻¹	1,96 (IC 1,49-2,42) mg·L ⁻¹	Concentration moyenne des échantillons recueillis dans les 20 min après la dose	
<i>À terme</i>				
Fœtal		0,34-0,68 mg·L ⁻¹	Échantillon sanguin recueilli à l'accouchement	10
Maternel	2 mg·kg ⁻¹	0,53-1,48 mg·L ⁻¹	Échantillon sanguin recueilli à l'accouchement	
<i>Nouveau-nés</i>				
3-17 mois	2-4 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	3,71 (ET ± 5,38) mg·L ⁻¹	Échantillon sanguin pour des valeurs de BIS de 70- 75	11
4-24 mois	2,5-3 mg·kg ⁻¹	5 mg·L ⁻¹ *	Concentration maximale après un bolus iv	12
<i>Jeunes enfants</i>				
1-5 ans	2-3 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	1,3 (ETM ± 0,1) mg·L ⁻¹	Échantillon sanguin pendant la sédation	13
1-3 ans	4 mg·kg ⁻¹	4,2 mg·L ⁻¹ †	Concentration maximale après un bolus iv	14

* 5 mg·L⁻¹ vient du profil concentration-temps du propofol sanguin (Figure 1 de la référence 12). †4,2 mg·L⁻¹ est la concentration plasmatique maximale calculée (C_M) à partir du volume de distribution central (V_C) publié et de la dose iv ($C_M = \text{Dose}/V_C$). BIS = index bispectral ; IC = intervalle de confiance de 95 % ; ETM = erreur type de la moyenne et ET = écart type.

(5 mg·L⁻¹). Aussi, cette concentration neurotoxique de propofol est 20 fois la concentration fœtale la plus élevée mesurée après l'induction de l'anesthésie au propofol chez la mère. Enfin, nous devons présumer que l'exposition au propofol produit, avec le temps, une évolution de la toxicité semblable dans les neurones humains en développement et dans les cônes de croissance de poussin. L'étude a montré que même à 100 µM de propofol, les effets sur les cônes de croissance étaient réversibles et qu'ils devenaient irréversibles après 24 h d'exposition.⁷ Ainsi, pour que les molécules de propofol agissent comme neurotoxines, elles ne doivent pas seulement être présentes à concentration élevée, mais aussi être en contact direct avec les structures neuronales pendant longtemps.

Plutôt que de déceler un effet néfaste possible pour le patient, nous croyons que les résultats de la présente étude montrent que le propofol ne possède pas d'effets neurotoxiques significatifs sur les neurones en développement, du moins aux doses recommandées en clinique. Ce qui ne veut pas dire que tout est bien ; en effet, nous devons rester vigilants pendant l'usage de propofol chez certains groupes de patients comme les nouveau-nés, les nourrissons, les jeunes enfants et les parturientes, surtout avec l'utilisation de fortes doses ou un usage prolongé. Donc, la prudence est de mise quand on utilise le propofol à l'unité de soins intensifs pédiatriques ou dans le cadre d'une technique exclusivement intraveineuse pour des opéra-

tions longues. Pour cette raison, le document émis par le *Canadian Health Protection Board* en 2001, qui recommandait fortement de se limiter aux indications approuvées actuellement pour l'usage du propofol et décrites dans la monographie du produit, devrait être pris au sérieux.^{3,15} La recherche *in vivo* et *in vitro* doit se poursuivre pour préciser les effets du propofol et d'autres anesthésiques volatils et *in vivo* sur le cerveau en développement. Une recherche semblable est une voie à double sens : le défi pour le clinicien est de demeurer au courant des nouveautés en recherche fondamentale et le défi du chercheur est de produire des résultats applicables à la clinique.

References

- 1 U.S. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Pediatric Exclusivity Labeling Changes as of July 14, 2006. Available from URL; <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>.
- 2 Parke TJ, Steven JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 305: 613-6.
- 3 Withington D, Decell MK, Al Ayed T. A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism. *Pediatr Anesth* 2004; 14: 505-8.
- 4 Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1453-6.
- 5 Reynolds JE. Martindale's The Extra Pharmacopoeia,

- 29th ed. London: The Pharmaceutical Press; 1989: 949–72.
- 6 Saravanakumar K, Venkatesh P, Bromley P. Delayed onset refractory dystonic movements following propofol anesthesia. *Pediatr Anesth* 2005; 15: 597–601.
 - 7 Al-Jahdani WS, Saito S, Nakano T, Goto F. Propofol induces growth cone collapse and neurite retractions in chick explant culture. *Can J Anesth* 2006; 53: 1078–85.
 - 8 Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000: 1070–4.
 - 9 Jauniaux E, Gulbis B, Shannon C, Maes V, Bromley L, Rodeck C. Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 290–1.
 - 10 Gin T, Gregory MA, Chan K, Oh TE. Maternal and fetal levels of propofol at caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 180–4.
 - 11 Peeters MY, Prins SA, Knibbe CA, et al. Propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics for depth of sedation in nonventilated infants after major craniofacial surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 466–74.
 - 12 Raoof AA, van Obbergh LJ, Verbeeck RK. Propofol pharmacokinetics in children with biliary atresia. *Br J Anaesth* 1995; 74: 46–9.
 - 13 Knibbe CA, Melenhorst-de Jong G, Mestrom M, et al. Pharmacokinetics and effects of propofol 6% for short-term sedation in paediatric patients following cardiac surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 415–22.
 - 14 Murat I, Billard V, Vernois J, et al. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1–3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology* 1996; 84: 526–32.
 - 15 Health Canada. Therapeutic product directorate. Important safety concerns re use of propofol for sedation in pediatric patients. Health Products and Food Branch. Notice to Hospitals. May 1, 2001. Available from URL; http://www.hs-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2001/index_ehtm.