

Persönliche PDF-Datei für Bodmann-Peschke A.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

**Methylenblau – altbekannt
und wiederentdeckt?**

**om Zeitschrift für
Orthomolekulare
Medizin**

2024

25–34

10.1055/a-2385-4097

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *om Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* ist Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 1611-5562

Methylenblau – altbekannt und wiederentdeckt?

Autorin

Alexandra Bodmann-Peschke

Schlüsselwörter

Methylenblau, Methämoglobinämie, Vasoplegisches Syndrom, Sepsis, Tryptophan-Stoffwechsel, mitochondriale Dysfunktion, Neurodegeneration, Malaria, Zyanidvergiftung, Nebenwirkungen

Bibliografie

OM – Zs. f. Orthomol. 2024; 22: 25–34

DOI 10.1055/a-2385-4097

ISSN 1611-5562

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany

ZUSAMMENFASSUNG

Methylenblau (MB) ist in Abhängigkeit von den Bedingungen sowohl Pro- als auch Antioxidans, es beeinflusst den mitochondrialen Elektronentransport und verbessert den hämodynamischen Status. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurde es in der Behandlung von Malaria und Psychosen eingesetzt. MB überwindet die Blut-Hirn-Schranke und ist heute ein vielversprechender Kandidat für die Therapie neurodegenerativer und psychischer Erkrankungen. Weitere Indikationen für die orale oder intravenöse Verabreichung sind z. B. Methämoglobinämie, Vasoplegisches Syndrom, Sepsis, Zyanidvergiftung und die Prävention postoperativer Adhäsionen. In vitro zeigt MB antivirale Wirkung gegen H1N1 und SARS-CoV-2. Bei Patienten mit G6PD-Mangel sowie bei SSRI-Einnahme ist ggf. mit schweren Nebenwirkungen von MB zu rechnen. Reversible Neurotoxizität kann Folge einer zu hohen Dosierung sein.



© mehmet/stock.adobe.com

© mehmet/stock.adobe.com.

Operationstrauma,
Medikamente, Sepsis



► **Abb. 1** Aktionsmechanismus von Metylenblau im Stickstoffmonoxid-Weg [3].

Metylenblau (MB) ist ein etabliertes Medikament, das 1876 ursprünglich von Heinrich Caro als Textilfarbstoff synthetisiert wurde. 1883 entwickelte der deutsche Chemiker Heinrich August Bernthsen daraus das Phenothiazin. 1891 wurde die Färbung von MB für Plasmodien und deren Wirkung auf Malaria von Paul Guttman und Paul Ehrlich entdeckt [1]. Außerdem wurde es in den 1890er-Jahren zur Überwachung der Compliance bei psychiatrischen Patienten eingesetzt, was zur Entdeckung seiner antipsychotischen Wirkung und später zur Entwicklung von Chlorpromazin, dem ersten synthetischen Antipsychotikum, führte [2].

Im frühen 20. Jahrhundert entdeckten Wissenschaftler die antifungalen, insektiziden und antihelminthischen Eigenschaften von Phenothiazin. Weiterhin setzt die Medizin MB seit den 1930er-Jahren intravenös als Erstlinienmittel gegen Methämoglobinämie und Zyanidvergiftung ein.

Aufgrund seines geringen Molekulargewichts gelangt MB schnell in das Gewebe, da es sowohl hydrophil als auch lipophil ist, was seine Permeabilität durch Biomembranen erhöht.

Seit den 1940er-Jahren wird Phenothiazin zusätzlich als Antioxidans eingesetzt. Die neuroprotektiven Effekte von Phenothiazin und dessen Derivaten werden seit den 1990er-Jahren untersucht. Jüngste Studien zeigen, dass die zytoprotektiven Effekte von MB sich von anderen Phenothiazinderivaten unterscheiden, da es als alternativer mitochondrialer Elektronenträger und regenerierbares Antioxidans wirkt [2].

Eigenschaften von Metylenblau

MB besitzt einzigartige Redoxeigenschaften, die es ihm ermöglichen, zwischen einem oxidierten Zustand (dunkelblau) und einem farblosen reduzierten Zustand (Leucometylenblau) zu wechseln. Diese Eigenschaften machen ihn sowohl zu einem Prooxidans als auch zu einem Antioxidans, abhängig von den Bedingungen.

In den Mitochondrien spielt MB eine bemerkenswerte Rolle, da es als Elektronenträger fungiert, indem es Elektronen von NADH, NADPH und FADH₂ akzeptiert;

dabei wandelt es sich in das farblose reduzierte Pendant Leucometylenblau (LeucoMB) um. Es überträgt diese Elektronen direkt auf Cytochrom c, wodurch es sich wieder zu MB oxidiert und den Zyklus neu startet. Selbst bei der Hemmung von Komplex I durch Rotenon kann MB die Blockade der Atmungskette an Komplex I und III umgehen und die Atmung fördern.

Die Wirkung von MB auf den mitochondrialen Elektronentransport steht im Einklang mit seiner Beeinflussung der oxidativen Phosphorylierung und der Sauerstoffverbrauchsrate. Studien haben gezeigt, dass MB die Sauerstoffaufnahme und den Glukosemetabolismus in verschiedenen Zelltypen stimuliert und die Gehirnfunktion unter physiologischen Bedingungen verbessert [2].

Metylenblau verbessert aber auch den hämodynamischen Status, indem es den Stickstoffmonoxid-Weg beeinflusst. In einer Studie von Leyh und Kollegen erhöhte die Verabreichung von MB signifikant den systemischen Gefäßwiderstand und den MAP (mittleren arteriellen Druck) bei 92,4% der Patienten innerhalb von 12 Stunden nach der Infusion (► **Abb. 1**) [3].

Indikationen

In den letzten Jahren hat sich das Augenmerk auf MB als Antimalaria-Mittel und potenzielle Therapie für neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer verschoben. Berichte zeigen, dass MB antidepressive und anxiolytische Wirkungen in präklinischen Modellen besitzt und in klinischen Studien bei Schizophrenie und bipolarer Störung vielversprechend war [4].

Anti-Depressiva

MB ist ein bedeutender Hemmer der Monoaminoxidase A (MAO-A), einem etablierten Ziel für die antidepressiven Wirkungen. Zudem wird MB als nicht-selektiver Hemmer der Stickstoffmonoxidsynthase (NOS) und Guanylatzyklase erkannt. Störungen der NO-cGMP-Kaskade stehen in engem Zusammenhang mit der Neurobiologie von Stimmung, Angst und Psychose, während die Hemmung von

NOS und/oder Guanylatzyklase mit einer antidepressiven Reaktion assoziiert wird.

Diese Wirkungen könnten wesentlich zu seiner psychotropen Aktivität beitragen. Zudem sind diese Störungen durch mitochondriale Dysfunktion und Redoxungleichgewicht gekennzeichnet. MB wirkt als alternativer Elektronenakzeptor/-donor, stellt die mitochondriale Funktion wieder her, verbessert die neuronale Energieproduktion und hemmt die Bildung von Superoxiden, was ebenfalls zur therapeutischen Wirkung beitragen kann. Der Einsatz von MB bei Depressionen, die mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson einhergehen, stellt eine besonders relevante Strategie dar [4].

Methämoglobinämie

Aktuell ist die primäre medizinische Anwendung von MB die Behandlung von Methämoglobinämie, die durch eine erhöhte Menge an Methämoglobin (met-Hb) entsteht – einer Form von Hämoglobin, bei der das eisenhaltige Zentrum der Hämgruppe oxidiert ist. Diese Erkrankung kann vererbt oder durch Umweltgifte oder bestimmte Drogen ausgelöst werden. Symptome sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und bläuliche Haut, was unbehandelt zu Krampfanfällen oder sogar zum Tod führen kann.

MB reduziert met-Hb zu Hämoglobin, indem es in den roten Blutkörperchen zu Leucomethylenblau umgewandelt wird. Der bekannteste Fall ist der der „Blue Fugates“, einer Familie aus Kentucky, die aufgrund vererbter Methämoglobinämie blaue Haut hatte. Die Behandlung mit MB beseitigte schnell die blaue Färbung ihrer Haut [1].

Vasoplegisches Syndrom

Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet ist das vasoplegische Syndrom, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die nach einem kardiopulmonalen Bypass auftreten kann. Es äußert sich in einem signifikant gesenkten arteriellen Druck, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angiotensin-konvertierenden Enzymhemmern. Die Verabreichung von MB hemmt in diesem Fall die Guanylatzyklase und die Stickstoffmonoxidsynthese, was zu einem Anstieg des arteriellen Drucks führt.

Merke

Aufgrund dessen wird MB von der Weltgesundheitsorganisation als eines der notwendigen Medikamente anerkannt, die in einem grundlegenden Gesundheitssystem benötigt werden [1].

Adhäsionen

Die aktuelle systematische Überprüfung und Metaanalyse ergab, dass Methylblau eine positive Wirkung bei der Prä-

NORSAN AKADEMIE

Ihr Omega-3 Spezialist
aus Norwegen

Immer auf dem aktuellen Stand



Online Seminare sowie
Präsenz- &
Akkreditierungs-
seminare mit Top-
Dozierenden



Breites Themenspektrum:
Omega-3 in Ernährung,
Gynäkologie, Sport,
Dermatologie uvm.



Teilnahmebescheinigung
& exklusives
Studienmaterial

Kostenfrei



Jetzt
Fachkreisportal
entdecken



www.norsan.de/fachkreis



030 555 788 998



event@norsan.de

vention von postoperativen Adhäsionen hat. Der makroskopische Adhäsionsscore war in der MB-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und nahm tendenziell mit steigender MB-Dosis ab. In einer prospektiven Analyse von 210 Patienten, die sich einer Laparotomie nach vorherigen Bauchoperationen unterzogen, hatten 93 % intraabdominale Adhäsionen als Folge der vorherigen Eingriffe. Postoperative Adhäsionen können akute oder chronische Schmerzen sowie Unfruchtbarkeit, Darmverschluss und Nachoperationen verursachen und führen zu wirtschaftlichen Problemen durch erhöhte Behandlungskosten, längere Krankenhausaufenthalte und zukünftige Operationen.

Die Hauptstrategie zur Verhinderung postoperativer Adhäsionen besteht in der Verwendung physischer und chemischer Barrieren:

- Physische Barrieren wie Gels, Lösungen oder Filme aus Biomaterialien verhindern den Kontakt mit dem Operationsgebiet und dem umgebenden Gewebe.
- Chemische Barrieren sind antiadhäsive Medikamente, die die Bildung von Adhäsionen durch Hemmung der entsprechenden Mechanismen verhindern.

Angesichts der Mechanismen der Adhäsionsbildung nach Operationen können entzündungshemmende Medikamente, Antikoagulanzen, Antioxidanzen oder fibrinolytische Mittel geeignete Kandidaten sein.

MB hat sich als wirksam erwiesen, um die Bildung von Verwachsungen zu reduzieren, indem es die Produktion von Sauerstoffradikalen hemmt. Weitere Untersuchungen zeigen, dass MB die Entwicklung intraabdominaler Verwachsungen durch die Steigerung der fibrinolytischen Aktivität im Peritoneum hemmt. Diese systematische Überprüfung und Metaanalyse fasst die aktuellen Beweise für die Rolle von MB als chemische Barriere zur Prävention postoperativer Verwachsungen zusammen [5].

Präoperative Anfärbung

Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Anfärbung von Gewebe vor einer Exzisionsoperation. MB hat das Potenzial, unter Fluoreszenzpolarisierung einen genauen quantitativen Marker für Krebs auf zellulärer Ebene zu liefern. Weiterhin wurde MB auch zur Anfärbung der Parathyroidea zur Abgrenzung bei einer Parathyreoidektomie verabreicht. Der Farbstoff färbt die Nebenschilddrüsen und hilft bei der besseren chirurgischen Visualisierung.

Die Technik gilt allgemein als sicher, außer dass sie eine Pseudozyanose verursachen kann. Jedoch gibt es Berichte über Auswirkungen auf den mentalen Status. Das sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die nach der Anästhesie ungewöhnlich aufwachen [6].

Sepsis

Sepsis ist eine schwerwiegende medizinische Erkrankung, die durch eine lebensbedrohliche Organfunktionsstörung aufgrund einer unregulierten Reaktion des Körpers auf eine Infektion definiert ist. Ein septischer Schock ist gekennzeichnet durch die Notwendigkeit von Vasopressoren und die Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen innerhalb der ersten Stunde nach der Diagnose, um einen mittleren arteriellen Druck von ≥ 65 mmHg aufrechtzuerhalten, verbunden mit einem Serumlaktatspiegel von > 2 mmol/l nach ausreichender Flüssigkeitsgabe. Trotz dieser Maßnahmen liegt die Sterblichkeitsrate weiterhin über 40 %, was ein erhebliches Gesundheitsproblem darstellt.

Sepsis und septischer Schock sind oft durch eine systemische Entzündungsreaktion gekennzeichnet, die zu einer ausgeprägten Vasodilatation führt und die Homöostase des Endothels sowie die endothelialen Funktionen beeinträchtigen kann. Der Stickstoffmonoxid-Weg spielt eine besondere Rolle in dieser Pathophysiologie, da die Nitration des Häm-Eisens in der löslichen Guanylatzyklase die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat erhöht, was zu einer Vasodilatation führt. Klinisch äußert sich das in Hypotonie und beeinträchtigter Gewebepfusion und -sauerstoffversorgung, was zu fortschreitender Organfunktionsstörung und Tod führt [7].

Die Fähigkeit von MB, die Stickstoffmonoxidsynthese zu hemmen, könnte die resultierende Vasodilatation abschwächen und die Gewebepfusion aufrechterhalten oder verbessern. Dieses Phänomen wurde in Tiermodellen des septischen Schocks konsistent nachgewiesen, jedoch gibt es nur begrenzte Daten bei Menschen.

Die Ergebnisse dieser Überprüfung deuten darauf hin, dass die Verabreichung von Methyleneblau die kurzfristige Sterblichkeit senken könnte und damit potenziell Vorteile für Patienten mit septischem Schock hat [8].

In dieser Single-Center randomisierten kontrollierten Studie (RCT) wurde festgestellt, dass die adjunktive Verabreichung von Methyleneblau innerhalb von 24 Stunden nach der Diagnose eines septischen Schocks die Zeit bis zum Absetzen von Vasopressoren verkürzt und dabei keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten sind. Die klinischen Implikationen könnten das Verständnis von MB als Notfalltherapie zu einer adjunktiven Therapie in früheren Krankheitsstadien verschieben. Aufgrund seines Sicherheitsprofils, der breiteren Verfügbarkeit und der niedrigeren Kosten im Vergleich zu anderen katecholaminsparenden Mitteln könnte MB eine praktikable Therapie im Rahmen einer multimodalen Strategie zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und zur Verbesserung der Gewebepfusion darstellen.

Die häufigste Anwendung von MB bei septischem Schock sind Einzelinfusionen, während die entzündliche Reaktion bei septischem Schock weniger vorhersehbar ist. Diese Studie verwendete wiederholte Dosen, was die positive Wirkung von MB unterstützte, da die NO-Hemmung länger aufrechterhalten wurde [9].

Tryptophan-Stoffwechsel

Indolamin-2,3-Dioxygenasen (IDO) sind monomere Häm-Enzyme, die eine zentrale Rolle im Metabolismus von L-Tryptophan (Trp) spielen, indem sie dessen oxidative Spaltung zu N-Formylkynurenin (NFK) katalysieren. Diese Enzyme sind in verschiedenen biologischen Arten weit verbreitet und es wurden mehrere IDO-Paraloga identifiziert. IDO1 wurde als erste IDO entdeckt und zeichnet sich durch eine hohe Affinität und katalytische Effizienz für Trp aus. Diese Enzymaktivität ist besonders wichtig, da IDO1 für seine immunosuppressiven Eigenschaften bekannt ist. Durch die lokale Depletion der essenziellen Aminosäure Trp wird die T-Zell-Antwort gehemmt und eine Immunverträglichkeit gefördert. Das ist von großer Bedeutung in der Tumorbilogie, da viele Tumorzellen IDO1 exprimieren, was zur Förderung von Immunverträglichkeit und damit zum Wachstum von Tumoren führt. Aus diesem Grund hat die Entwicklung von IDO1-Inhibitoren in der aktuellen Forschung hohe Priorität [10].

Zusätzlich zu seiner primären Funktion als Trp-Dioxygenase zeigt IDO1 auch mehrere enzymatische Aktivitäten, darunter NADH-Oxidase, Indolperoxygenase und Nitritreduktase. Neueste Studien haben zudem gezeigt, dass IDO1 oxidative Dioxygenaseaktivität aufweist, die zur Regulierung des Blutdrucks in entzündlichen Zuständen beiträgt [10].

2007 wurde IDO2 als IDO-Paralog in Wirbeltieren entdeckt. In der menschlichen Bevölkerung sind 2 funktionale Polymorphismen, R248W und Y359Stop, häufig zu beobachten, was mit einem Verlust der katalytischen Aktivität von 90 % bzw. 100 % verbunden ist. Diese Ergebnisse haben zu einer kritischen Neubewertung der funktionalen Rolle von IDO2 im Trp-Metabolismus geführt [10].

Aktuelle Studien mit IDO2-Gen-Knockout-Mäusen legen nahe, dass IDO2 an allergischen und autoimmunen Reaktionen, der Entwicklung von Krebs und einem erhöhten Risiko für Aspergilliose beteiligt ist. Interessanterweise wirkt MB als Inhibitor von IDO2 bei niedrigen Substratkonzentrationen, während es bei hohen Trp-Konzentrationen als „Verstärker“ fungiert [10].

Neurodegenerative Erkrankungen

Das Altern ist ein komplexer Prozess mit vielen Einflussfaktoren. Diese Übersicht diskutiert die Anti-Aging-Effekte von MB, insbesondere in Bezug auf mitochondriale Dysfunktion und Altern.

Mitochondriale Dysfunktion spielt eine Schlüsselrolle bei neurodegenerativen Erkrankungen. MB hat antioxidative Eigenschaften und überwindet die Blut-Hirn-Schranke, was es zu einem vielversprechenden Behandlungskandidaten macht. In Mausmodellen für Alzheimer zeigt niedrig dosiertes MB die Fähigkeit, oxidativen Stress zu lindern und kognitive Defizite zu beheben, obwohl die Ergebnisse in klinischen Studien umstritten sind [12].

Der oxidative Stoffwechsel ist eine wichtige Energiequelle für die Gehirnaktivität. Mit zunehmendem Alter des Gehirns wird eine mitochondriale Dysfunktion mit dem Verlust von Neuronen in Verbindung gebracht, die auch bei Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson beobachtet wird. MB ist lipophil und kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden, wobei es im Gehirn höhere Konzentrationen erreicht als im Plasma. MB hat eine starke Affinität zu Mitochondrien und kann die Produktion freier Radikale reduzieren, indem es die Aktivität von Komplex I/III umgeht. MB kann auch die Expression von Cytochromoxidase im Gehirn erhöhen und den Sauerstoffverbrauch steigern [12].

Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der die Ansammlung von Amyloid- β (A β) und neurofibrillären Tangles zu den pathologischen Merkmalen gehört. Mitochondriale Dysfunktionen könnten eine Verbindung zwischen Alterung und Alzheimer darstellen. MB könnte die Produktion von ROS reduzieren und die Aggregation von A β und Tau verhindern. In klinischen Studien zeigte MB vielversprechende Ergebnisse, indem es die kognitive Abnahme bei Alzheimerpatienten verringerte und die neuronale Funktion verbesserte [12].

Bei Parkinson, einer weiteren neurodegenerativen Erkrankung, werden mitochondrialen Dysfunktionen die Hauptursache für den Verlust dopaminergen Neuronen zugeschrieben. MB zeigt in Tiermodellen positive Effekte auf die Erhaltung von Dopaminneuronen und die Verringerung motorischer Defizite [12].

Zusätzlich wird MB als Gedächtnisverstärker angesehen, da es die Aktivität der Cytochromoxidase erhöhen und die ATP-Produktion fördern kann. Studien zeigen, dass MB die Gedächtnisleistung bei Ratten verbessern kann und möglicherweise auch bei der Bekämpfung altersbedingter kognitiver Einbußen hilfreich ist. In einer randomisierten Studie [13] erhöhte eine niedrige Dosis von MB die funktionelle MR-Bildaktivität bei Aufgaben zur nachhaltigen Aufmerksamkeit und zum Kurzzeitgedächtnis und verstärkte den Gedächtnisabruf. Die wichtigsten Ergebnisse zeigten, dass Methylenblau

- die funktionelle MR-Bildaktivität in der Insula während der nachhaltigen Aufmerksamkeit im psychomotorischen Vigilanztest erhöhte und
- die Aktivität in den neuronalen Netzwerken für Kodierung, Aufrechterhaltung und Abruf im verzögerten Zuordnungsaufgabentest steigerte.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Methylenblau bestimmte Gehirnnetzwerke, die mit nachhaltiger Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis verbunden sind, nach einer einmaligen niedrigen oralen Dosis modulieren kann [13].

Anti-Aging

Laut der „Freie-Radikale-Theorie der Alterung“ sind Zell- und Gewebeerterung das Ergebnis von Angriffen durch freie Radikale. In menschlichen Zellen werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS) hauptsächlich in den Mitochondrien produziert.

Mit dem Alter beobachtet man einen Rückgang der mitochondrialen Masse und Effizienz, was zu einer erhöhten ROS-Produktion und einem Teufelskreis von mitochondrialen Schäden führt. MB verbessert die mitochondriale Funktion und durchbricht diesen Zyklus, was es zu einem vielversprechenden Kandidaten als Anti-Aging-Medikament macht [12].

Hautalterung und Wundheilung

Die Haut ist eines der größten und komplexesten Organe des Körpers und spielt eine entscheidende Rolle im Gesundheitsschutz. Sie besteht aus 3 Hauptschichten: der Epidermis, der Dermis und der Subkutis. Mit dem Alterungsprozess kommt es zu einem Verlust der Elastizität, einer Verdünnung der Haut und einer Abnahme der Kollagenproduktion. Es gibt 2 Arten der Hautalterung:

- die intrinsische, die durch natürliche physiologische Faktoren verursacht wird, und
- die extrinsische, die durch Umweltfaktoren wie UV-Strahlung beschleunigt wird.

Oxidativer Stress spielt in beiden Fällen eine Rolle und kann die Hautalterung verstärken.

Eine Studie hat gezeigt, dass die Behandlung mit Methylenblau in Fibroblasten die Lebensspanne und Zellproliferation erhöhen sowie Altersmarker reduzieren kann. MB verbessert die Sauerstoffaufnahme und kann Hautzellen besser schützen als herkömmliche Antioxidanzien wie Vitamin C und Retinol. Zudem stimuliert MB die Expression von extrazellulären Matrixproteinen und verbessert die Hautdicke und -feuchtigkeit. MB bietet umfassenden Schutz gegen UV-Strahlen und mindert DNA-Schäden [12].

Darüber hinaus fördert MB die Wundheilung, indem es die Migration und Proliferation von Fibroblasten unterstützt und die antimikrobielle Last verringert. In Tierversuchen konnte MB die Nekrose verringern und die Gewebeviabilität verbessern, ohne gesunde Zellen zu schädigen [12].

Malaria

MB wurde Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts weltweit gegen Malaria eingesetzt, und frühere Bewertun-

gen aus dieser Zeit zeigten bereits 1904 eine Wirksamkeit von 85 %. Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurde MB allmählich durch neue synthetische Anti-Malaria-Mittel ersetzt. Die Wiederbelebung von MB als Mittel gegen Malaria begann 1995, als Wissenschaftler entdeckten, dass MB die Glutathionreduktase von *Plasmodium falciparum* hemmt, was die Hypothese aufwarf, dass die Kombination von MB und Chinin (CQ) Resistenzen überwinden könnte [14].

In einer Analyse von 15 Fallberichten wurden 91 % der Patienten mit MB geheilt, was die hohe Wirksamkeit der Monotherapie belegt. Neuere Studien zeigen, dass MB in Kombination mit anderen Anti-Malaria-Mitteln getestet wurde, wobei die Kombination MB-CQ in Gebieten mit hoher CQ-Resistenz effektiver war als CQ allein, jedoch nicht ausreichend [14].

MB verstärkt die positiven Effekte von Artemisinin, beschleunigt die Eliminierung von *P. falciparum* und reduziert die Gametozyten. Eine Phase-II-Studie in Mali bestätigte eine 100%ige Reduktion der Mückeninfektiosität durch MB-haltiges Behandlungsregime. MB scheint ein potenzieller Ersatz für Primaquin zur Reduzierung der posttherapeutischen Infektiosität bei *P. falciparum*-Infektionen zu sein, ein nützlicher Partner für Dreifachkombinationstherapien, um den Artemisininbestandteil der Artemisinin-based combination therapy (ACT) zu schützen und die Ausbreitung von medikamentenresistenten Parasiten zu verringern sowie ein potenziell wertvolles Partnermedikament für Massendrogengaben in Malariaeliminierungsprogrammen [14].

Zyanidvergiftung

MB kann die Auswirkungen einer tödlichen CN-Vergiftung bekämpfen und den Tod verhindern, indem es den kardiovaskulären Effekten von CN entgegenwirkt. Nach einer nicht tödlichen CN-Exposition beschleunigt MB dramatisch die Erholung des Laktatspiegels und dem Ausgleich des O₂-Defizits.

Der auffälligste Effekt von MB bei Kontrolltieren war eine 2–3-fache Steigerung des Stoffwechsels ($\dot{V}O_2$ und $\dot{V}VO_2$) sowie der Körpertemperatur. In Zellkulturen erhöhte MB ebenfalls den $\dot{V}O_2$. Bei Konzentrationen unter 50 μ M wurde der durch MB induzierte Hypermetabolismus aufgehoben, wenn die Elektronentransportkette teilweise oder vollständig blockiert war. Bei höheren Konzentrationen (50–100 μ M) blieb die Erhöhung des O₂-Verbrauchs jedoch auch bei Hemmung der Elektronentransportkette erhalten. Das könnte darauf hinweisen, dass MB eine kontinuierliche Oxidation von NADH ermöglicht, wodurch die ATP-Produktion über Glykolyse und den Zitratzyklus aufrechterhalten werden kann, selbst wenn die Elektronentransportkette nicht funktioniert.

Die Ansammlung von NADH sollte den Zitronensäurezyklus stoppen und Laktat im Zytoplasma produzieren, da Py-

ruvat nicht mehr in den Mitochondrien verwendet werden kann. MB könnte jedoch die Oxidation von NADH ermöglichen und den Zitratzyklus weiterhin aktiv halten, was erklärt, warum auch in Fällen mitochondrialer Vergiftung noch ATP produziert werden kann [15].

Viruserkrankungen

Um eine nicht-toxische Dosierung von MB zu definieren, berechneten die Forscher die 50 % zytotoxische Konzentration (CC50) in ihren In-vitro-Infektionssystemen, wobei MDCK-Zellen für H1N1 und Vero-E6-Zellen für SARS-CoV-2 verwendet wurden. Die Toxizität von MB wurde im Infektionsmedium und zu unterschiedlichen Zeiten untersucht, um die antivirale Aktivität des Wirkstoffs zu testen.

Zunächst wurde überprüft, ob MB antivirale Aktivität unabhängig von sichtbarem Licht haben kann. Verschiedene Dosen des Wirkstoffs (von 2 µg/ml bis 0,08 µg/ml) wurden mit H1N1-Viren für 2 oder 20 Stunden bei Raumtemperatur in Gegenwart oder Abwesenheit von Licht inkubiert. Die Ergebnisse zeigten, dass MB sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit von Licht und zu beiden Inkubationszeiten eine viruzide Wirkung erzielte, was darauf hindeutet, dass der Wirkstoff einen relevanten umhüllten respiratorischen Virus – unabhängig von sichtbarem Licht – unwirksam machen kann.

Bei der Untersuchung der Integrität des H1N1-Genoms stellte sich heraus, dass die durch MB induzierte Reduktion der Infektiosität nicht immer mit einer verminderten Virus-RNA korrespondierte. Erst nach einer 20-stündigen Inkubation unter Licht und bei der höchsten Dosis wurde eine signifikante Abnahme der viralen RNA festgestellt. Die Ergebnisse zeigten, dass die RNA-Schädigung durch MB nicht die einzige Ursache für die antivirale Aktivität war.

Im Hinblick auf SARS-CoV-2 zeigte die Inkubation mit unterschiedlichen Dosen von MB (zwischen 50 µg/ml und 0,08 µg/ml) eine vollständige Hemmung der Virusreplikation von 50 bis 10 µg/ml und eine 3,05 log-Reduktion bei 0,08 µg/ml. Weiterhin wurde die mögliche synergistische Wirkung von MB und Immunglobulinen im Serum eines genesen Individuums untersucht. Es zeigte sich eine partielle additive Wirkung von MB und Serum, die bei Kombination zu einer vollständigen Inhibition der Virusinfektiosität führte.

Die Studie hebt die breit gefächerte antivirale Aktivität von MB gegen H1N1 und SARS-CoV-2 auch in Abwesenheit von Licht hervor und sie weist darauf hin, dass die Wirksamkeit durch die Kombination mit Serum von genesenen Patienten gesteigert werden könnte [16].

Vasoplegie

Die Verwendung von MB zur Behandlung von refraktärer Vasoplegie nach Herzoperationen ist verbreitet und kann

die Sterblichkeit sowie die Dauer der Vasopressorunterstützung reduzieren.

Bisher wurden keine Studien durchgeführt, die unterschiedliche Dosen von Methylenblau bei Patienten mit Vasoplegie vergleichen. Die übliche Dosis beträgt 2 mg/kg, wobei im zitierten Institut die maximale Bolusdosis 1,5 mg/kg beträgt. Höhere Dosen bis zu 5,5 mg/kg wurden ebenfalls verwendet, ohne signifikante Komplikationen zu verursachen [11].

Krebs

In Zusammenhang mit Krebs wird laut PubMed MB sowohl zur Anfärbung von Krebsgeweben bzw. Identifizierung betroffener Lymphknoten als auch zur Hemmung bzw. Inaktivierung von Krebszellen in vitro verwendet [17].

Studien an tumorösen Mäusen zeigen ebenfalls eine Überlegenheit von MB gegenüber herkömmlichen Chemotherapien. Immer mehr Einsatz finden MB und Toluidinblau in Kombination mit Photodynamischer Therapie (PDT) beim Auflösen des AIDS-bedingten Karposi-Sarkom-Hautschadens. Auch eine Krebstherapie bei Hunden mit MB wird erfolgreich beschrieben. Bei der direkten Behandlung von Krebs beim Menschen mit MB existiert vorerst nur eine einzige Literaturstelle. Weitere Studien sind definitiv von Nöten [17].

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die mit MB in Verbindung gebracht werden, sind milde gastrointestinale Symptome wie Erbrechen sowie milde urogenitale Symptome, die i. d. R. kurz nach der Einnahme auftreten. Der bittere und metallische Geschmack von reinem oder in Wasser gelöstem MB-Pulver beeinflusst die gastrointestinalen Symptome, was die Verwendung geschmacksmaskierter Formulierungen nahelegt. MB kann mit Nahrung und einer kleinen Menge Muskatnuss gegeben werden, um die häufig berichteten Nebenwirkungen zu lindern [14].

Nebenwirkungen bei G6PD-Mangel

Cave
MB steht auf der Liste potenziell gefährlicher Medikamente für Patienten mit G6PD-Mangel (kann hier eine Anämie induzieren), doch die klinische Bedeutung ist umstritten.

In einer Analyse von 844 MB-behandelten afrikanischen Kindern mit G6PD-Mangel entwickelten 2 Patienten eine schwere Anämie, jedoch war der Effekt auf die Hämoglobinwerte insgesamt gering. Bei weiteren Studien mit Kindern und Erwachsenen mit ausgeprägtem G6PD-Mangel erwies sich eine Therapie mit MB als sicher. Auch zusammen verabreicht mit Chloroquin konnte keine Hämolyse

festgestellt werden. Zukünftige Studien sind nötig, um das Risiko von MB bei Patienten mit schwereren G6PD-Varianten zu bewerten. Darüber hinaus muss in zukünftigen großangelegten Studien überwacht werden, ob der geringe Effekt von MB auf die Entwicklung des Hämoglobins klinische Bedeutung hat – insbesondere in Regionen mit schwereren Formen von G6PD-Mangel im Vergleich zu afrikanischen Populationen [14].

Unerwünschte Wirkungen bei SSRI

Ein weiteres, klinisch relevantes unerwünschtes Ereignis bei erwachsenen Patienten betrifft die Verwendung von gängigen psychiatrischen Medikamenten, insbesondere selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI). Es sind mehrere Komplikationen im Zusammenhang mit der Anwendung von MB dokumentiert, die entweder auf die Wirkung von MB selbst oder auf die Kombination mit bestimmten Antidepressiva, wie selektiven SSRIs, zurückzuführen sind. Die Mechanismen der Toxizität von MB sind noch nicht vollständig geklärt.

MB wirkt außerdem als potenter MAO-Hemmer (MAOI) und kann in Kombination mit einem SSRI das Risiko für das Serotoninsyndrom erhöhen, eine lebensbedrohliche medizinische Notlage. Angesichts der Häufigkeit von Patienten, die SSRI einnehmen, ist es ratsam, Patienten vor der Verabreichung von MB auf diese Medikamente zu überprüfen [1].

Studien zeigen, dass Methylenblau muskarinische Rezeptoren im zentralen Nervensystem blockiert. Darüber hinaus wurde die neurologische Toxizität von MB nach einer Nebenschilddrüsenoperation – abgesehen vom Serotoninsyndrom – mit den anticholinergen Effekten von MB in Verbindung gebracht. In diesem Fallbericht werden die anticholinergen Manifestationen beschrieben, die mit der Verwendung von MB bei postoperativer Vasoplegie nach Herzoperationen verbunden sind [11].

Nebenwirkungen bei Neugeborenen

Auch Neugeborene sind anfällig für Anämie und viele andere unerwünschte Wirkungen als Reaktion auf MB. Bei Neugeborenen kann MB Hyperbilirubinämie hervorrufen, die sich als Gelbsucht präsentiert. Das ist problematisch, da die gängige Behandlung für Hyperbilirubinämie die Phototherapie ist, die die photodynamische Aktivität von MB aktiviert. Diese Aktivität erzeugt angeregte Sauerstoffspezies, die erhebliche Schäden an der Epidermis verursachen können [1].

Methylenblau und toxikologische Prozesse

MB kann auch mit Serotoninintoxizität in Verbindung gebracht werden, besonders bei Patienten, die Fentanyl erhalten, das als Serotoninagonist wirkt. Es gibt jedoch keine Berichte über die Entwicklung eines Serotoninsyndroms, wenn MB die einzige pharmakologische Ursache war.

Der wahrscheinlichste toxikologische Prozess war das anticholinerge Syndrom, das auftritt, wenn exogene Verbindungen die Schweißdrüsen und muskarinischen Rezeptoren im zentralen Nervensystem hemmen. Geschildert wurde in der Studie von Aldeghaither, dass der Patient MB und Fentanyl erhielt, die beide mit dem cholinergen System interagieren. Innerhalb weniger Stunden nach der Einnahme dieser Medikamente entwickelte der Patient Fieber, Schleimhauttrockenheit, Anhidrose und Mydriasis, die alle Manifestationen eines anticholinergen Toxidroms sind [11].

Die Behandlung einer MB-Toxizität sollte das sofortige Absetzen des Medikaments, eine verbesserte Elimination und supportive Therapie umfassen.

Schwermetallbelastung?

Leider muss auch noch angemerkt werden, dass es derzeit nur eine orale Lösung von MB gibt, die laut Laborbefund frei von Schwermetallen ist. Chronisch kranke bzw. sensible Patienten können auf diese toxische Belastung reagieren. Es müssen daher weitere Studien angedacht werden, die untersuchen, ob die angeführten Nebenwirkungen mit der Schwermetallbelastung zusammenhängen können.

Eine weitere, aber harmlose Nebenwirkung ist die Verfärbung des Urins von gelb zu blau. Bei höheren Dosen können auch die Skleren betroffen sein, was manche Menschen von der Therapie abhält. Beide Symptome sind allerdings reversibel.

Dosierung

Klinisch gängig sind therapeutische Dosen von 1–2 mg/kg bei der Behandlung von Methämoglobinämie, Zyanidvergiftung und Malaria. Studien zeigen, dass die MB-Konzentrationen im zentralen Nervensystem (ZNS) 20-mal höher sein können als im Blut, was bedeutet, dass unsere Dosen wahrscheinlich zu höheren MB-Konzentrationen im Gehirn führen.

In historischen Studien wurde MB meist oral und oft in hohen Dosen über längere Zeiträume gegeben – sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen – ohne größere Sicherheitsprobleme. Während des Ersten Weltkriegs erhielten einige europäische Soldaten über mehrere Wochen mehr als 400 g MB ohne nennenswerte Nebenwirkungen, abgesehen von moderaten urogenitalen Symptomen. Brasilianische Kinder tolerierten 20–50 mg/kg pro Tag von MB über längere Zeit gut. In den jüngsten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) in Westafrika war MB ebenfalls gut verträglich, jedoch muss bei intravenöser Verabreichung Vorsicht geboten sein, da hohe Dosierungen zu schweren gastrointestinalen Symptomen führen können (s. Nebenwirkungen) [14].

Neurotoxizität von MB wurde bei hohen Dosierungen von 7,5 mg/kg berichtet, kann jedoch auch bei niedrigen von 5 mg/kg auftreten. Bei Dosierungen von 5–7,5 mg/kg, die zur Identifikation der Nebenschilddrüsen intraoperativ eingesetzt werden, wurden neurologische Toxizitäten berichtet, die nach Ausschluss anderer Ursachen beobachtet wurden. Die Symptome umfassen Agitation, Verwirrung, Nystagmus, Aphasie, Hyperpyrexie und Krampfanfälle. Wie vom UK National Poisons Information Service Center empfohlen, sollte die Dosis 4 mg/kg nicht überschreiten. Der veränderte mentale Status aufgrund von MB ist reversibel und normalisiert sich innerhalb von 2–4 Tagen, ohne dass bisher Fälle von dauerhaften neurologischen Schäden dokumentiert wurden [6].

Bei einer Schocktherapie ist oft MB noch das letzte Mittel, um den Patienten zu retten. Dazu wurde mit einem Bolus von 172 mg begonnen und mit einer Erhaltungsdosis von 0,5 mg/kg/h fortgesetzt, bis die vasopressorischen Substanzen reduziert bzw. abgesetzt werden konnten. Manchmal dauerte das auch bis zu 5 Tage. Bei weniger kritischen bzw. ambulanten Patienten kann eine orale MB-Gabe von 10–50 mg ausreichend sein. Diese Dosis kann bis zu 3x täglich verabreicht werden [17].

Mehrere Kollegen berichten über die Kombination von oralen und intravenösen Therapien mit MB bei schweren Mitochondriopathien. Die Patienten zeigen nach Ausschluss von SSRI, Mao-A-Polymorphismus und G6PDH-Mangel bereits eine deutliche Verbesserung des klinischen Zustands nach der 2. Woche. Das Therapieschema lautete wie folgt:

- Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml 10 ml A
- 3A langsam i. v. – 2x in der 1. Woche, dann 1x pro Woche für weitere 4 Wochen;
- gleichzeitig oral 3–5x 40 Tropfen.
- nach der 5. Woche nur noch orale Gabe

Auch eine individuelle orale Dosierung pro kg KG wurde bereits publiziert und lautet 4 Tropfen/kg KG bei einer 1%igen Lösung [18].

Um die Farbe bzw. die bläuliche Verfärbung durch MB zu reduzieren, lohnt sich die Zugabe von 1 TI Ascorbinsäurepulver (kein Natriumascorbat) in die orale Lösung des Tages. Nach einer Einwirkzeit von 15 Minuten wird die Lösung vollständig klar und zeigt kaum noch eine bläuliche Färbung [17].

Zur regelmäßigen Einnahme ohne spezifische Symptome oder Erkrankungen empfiehlt sich eine Dosis von 5–15 mg täglich [17].

Eine eventuelle Belastung des Mikrobioms wurde untersucht. In einer Studie an Mäusen wurde gezeigt, dass eine Dosis von bis zu 15 mg täglich keinen negativen Einfluss auf das Mikrobiom hat und sogar die kognitiven Fähigkeiten verbesserte, während bei hoher Dosis (50 mg) ein star-

ker Anstieg von Proteobakterien beobachtet wurde. Eine Dysbiose, die oft mit einem Anstieg von Proteobakterien einhergeht, wird in der Medizin mit entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht [19].

Weitere Indikationen auch in Hinblick auf Borreliose und seine Co-Erreger wie Bartonella, Babesien und Brucellen werden derzeit noch erprobt.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Dr. med. dent. Dr. med. univ. Alexandra Bodmann-Peschke

ist Zahnärztin und Ärztin mit eigener Praxis im bayerischen Schongau. Sie hat eine Ausbildung in Kinderosteopathie absolviert und ist Therapeutin für kPNI (klinische Psycho-Neuro-Immunologie). Schwerpunkte ihrer Tätigkeit sind schwere chronische Erkrankungen wie chronische Darmerkrankungen, Migräne, MS sowie Kinderwunsch. Alexandra Bodmann-Peschke ist stellvertretende Vorsitzende des Bundesverbands Osteopathie e. V. und hält weltweit Vorträge.

Korrespondenzadresse

Dr. Dr. Alexandra Bodmann-Peschke

Christophstr. 49
86956 Schongau
Deutschland
email@abodmann.de

Literatur

- [1] Tucker D et al. From mitochondrial function to neuroprotection — An emerging role for methylene blue. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 5137–5153
- [2] Yang SH et al. Alternative mitochondrial electron transfer for the treatment of neurodegenerative disease and cancers: methylene blue connects the dots. *Prog Neurobiol* 2017; 157: 273–291
- [3] Manghelli J et al. A reminder of methylene blue's effectiveness. *Tex Heart Inst J* 2015; 42: 491–494
- [4] Delport A et al. Methylene blue and its analogues as antidepressant compounds. *Metab Brain Dis* 2017; 3285: 1357–1382
- [5] Seo SH et al. Effect of methylene blue on experimental postoperative adhesion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2022; 17: e0268178

- [6] Khan MA et al. Prolonged postoperative altered mental status after methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: W9–W11. DOI: 10.1308/147870807X160434
- [7] Luis-Silva F et al. Effect of methylene blue on hemodynamic and metabolic response in septic shock patients. *Medicine* 2022; 101: e28599
- [8] Fernando SM et al. Methylene blue in septic shock. A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Explorations* 2024; 6: e1110
- [9] Ibarra-Estrada M et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2023; 27: 110
- [10] Yuasa HJ et al. Methylene blue and ascorbate interfere with the accurate determination of the kinetic properties of IDO2. *FEBS J* 2021; 288: 4892–4904
- [11] Aldeghaither S et al. Anticholinergic toxidrome as a possible explanation for methylene blue toxicity. *Am J Case Rep* 2023; 24: e941453
- [12] Xue H et al. The potentials of methylene blue as an anti-aging drug. *Cells* 2021; 10: 3379
- [13] Rodriguez P et al. Multimodal randomized functional MR imaging of the effects of methylene blue in the human brain. *Radiology* 2016; 281: 516–526
- [14] Lu G et al. Efficacy and safety of methylene blue in the treatment of malaria: a systemic review. *BMC Medicine* 2018; 16: 59
- [15] Haouzi P et al. Revisiting the physiological effects of methylene blue as a treatment of cyanide intoxication. *Clin Toxicol (Phila)* 2018; 56: 828–840
- [16] Cagno V et al. Methylene blue has a potent antiviral activity against SARS-CoV-2 and H1N1 influenza virus in the absence of UV-activation in vitro. *Sci Rep* 2021; 11: 14295. DOI: 10.1038/s41598-021-92481-9
- [17] Levy TE. *Praxisbuch Methylenblau*. Rottenburg a. N.: Kopp; 2023
- [18] Ehrhorn U. *Energie und Regeneration durch Methylenblau*. OM & Ernährung 2024; Sonderheft 32
- [19] Gureev AP et al. Effect of long-term methylene blue treatment on the composition of mouse gut microbiome and its relationship with the cognitive abilities of mice. *PLoS ONE* 2020; 15: e0241784