

PsychoTropical Kommentare (2010):6;27-42

Methylenblau und Serotonin-Toxizität

Zusammenfassung

Dies ist die Geschichte, wie das Verständnis des Spektralkonzepts der Serotonin-Toxizität zur Hypothese und dann zur experimentellen Validierung der starken MAOI-A-Wirkung von Methylenblau führte. Dies ist wichtig, weil Methylenblau für verschiedene Zwecke verwendet wird, unter anderem als Farbstoff bei chirurgischen Eingriffen. Es verursacht fatale Wechselwirkungen bei Menschen, die vor einer Operation SRI-Medikamente eingenommen haben - diese Information ist noch nicht in den Leitlinien für Medikamente und Anästhesie enthalten. Die Geschichte wirft auch ein Schlaglicht auf die offensichtliche Unfähigkeit von Arzneimittelbehörden wie der FDA, der EMA und der MHRA, toxizitätsbedingte Arzneimittelwechselwirkungen zu verstehen - sie haben eine Reihe von wenig hilfreichen und falschen Erklärungen zu diesem Problem abgegeben, die Ärzte in die Irre geführt haben.

Einleitung

Meine Mitarbeiter und ich haben gezeigt, dass **Methylenblau MB** (auch bekannt als Methylthioniniumchlorid) *in vitro* [d. h. in Reagenzglasversuchen] ein potenter Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) ist und beim Menschen eine potenziell tödliche Serotonin-Toxizität (Serotonin-Syndrom) verursacht, wenn es mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern kombiniert wird [1, 2].

Es gab viele Todesfälle beim Menschen aufgrund von Serointoxizität, die durch diese Wechselwirkung ausgelöst wurde

Während ich diese aktualisierte Version [geändert im Juni 2012] der Geschichte über MB schreibe, beginnt der Nachhall der amerikanischen FDA-Warnung im Internet zu widerhallen und verbreitet erhebliche Fehlinformationen. Es genügt zu sagen, dass die FDA-Warnung wahrscheinlich zu keinem nützlichen Zuwachs an Wissen oder Verständnis führen wird, weil sie erhebliche Fehler enthält und viele Medikamente, die nicht an der Serotonin-Toxizität beteiligt sind, als Gefahr aufführt. Dies ist kontraproduktiv.

Ich habe seit 2009 nichts mehr auf MB gepostet, weil ich mich darauf konzentriert habe, wissenschaftliche Arbeiten in der von Experten begutachteten Literatur zu veröffentlichen, um die wissenschaftliche Gemeinschaft für dieses Problem zu sensibilisieren. Ich habe inzwischen verschiedene Beiträge in der medizinischen Fachliteratur zu diesem Thema veröffentlicht, die ich hier der Vollständigkeit halber und als historische Aufzeichnung aufliste.

Veröffentlichungen zu MB, bis Juni 2012: [1-14].

Zusammenfassung: Wesentliches Basiswissen

Methylenblau ist ein **potenter** Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI), der mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern - sowohl selektiven als auch nicht-selektiven, SRI/SSRI - **eine schwere, möglicherweise tödliche Serotonin-Toxizität ST (Serotonin-Syndrom)** auslösen: **Bei therapeutischen Dosen** solcher MAOI/SRI-Kombinationen **ist** eine schwere Reaktion **wahrscheinlich**, die oft tödlich sein kann.

Ich habe eine Übersicht über menschliche Fälle von ST mit MB und SRI veröffentlicht, in der nachgewiesen wird, dass **es sich bei dieser toxischen Reaktion zweifelsfrei um ST handelt** [1], auch wenn die Zulassungsbehörden [im Vereinigten Königreich, in den USA und in Europa] noch nicht auf dem neuesten Stand sind [dies ist auch im Jahr 2022 noch der Fall]. Die theoretische Untermauerung der Pharmakologie der Wechselwirkung ist sowohl etabliert als auch verstanden, und es gibt keinen Raum für Zweifel oder Zweideutigkeiten. Die Warnhinweise der MHRA und der FDA waren/sind unzureichend und wenig hilfreich, sie wurden einmal geändert und haben möglicherweise

wenn Sie dies lesen [15, 16]), und dennoch haben sie es immer noch nicht richtig gemacht.

Die Warnungen der MHRA und der FDA sind immer noch
unzureichend und fehlerhaft

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-kommunikation-schwere-zns-reaktionen-moeglich-bei-methylenblau-verabreichten-patienten>

Schlüsselsymptome und die Wirkung der Anästhesie

Allmählich: Tremor, dann Hyperreflexie (insbesondere der unteren Gliedmaßen), Klonus (induzierbar, spontan, Augen), Steifheit, Hyperthermie. Autonome Überaktivität (Diaphoresese, Blutdruck, Mydriasis, Darm) und Veränderung des mentalen Zustands (Erregung, Verwirrung im Spätstadium).

Aber: Die Anästhesie verändert die auftretenden Anzeichen und Symptome, weil die Anästhesie selbst die ST behandelt. Sie senkt die Hirntemperatur und verschleiert bzw. unterdrückt Symptome wie Tremor und Hyperreflexie. So kann sich eine ST nach der Narkose nach 30-60 Minuten als Unruhe/Verwirrung zeigen, und die Hyperreflexie usw. kann gedämpft sein und nur bei sorgfältiger Untersuchung festgestellt werden. Wenn die kühlende Wirkung der Anästhesie nachlässt, kann die Hyperthermie rasch zunehmen (innerhalb weniger Stunden) und zum Tod führen [12, 17].

Anamnese

Auf meiner Website werde ich vorgestellt als: ... eine international anerkannte Autorität auf dem Gebiet der **Serotonin-Toxizität (ST)**, manchmal auch **Serotonin-Syndrom (SS)** genannt, und ein Experte für andere Arten von Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und unerwünschten Wirkungen von Medikamenten". Daher mein Interesse an diesem Problem der Serotoninintoxizität mit Methylthioniniumchlorid (Methylenblau) und meine Anerkennung dafür.

Seit meinem ersten "Alarm" [18] und der Veröffentlichung auf meiner Website im Jahr 2006 über die Serotoninintoxizität von **Kombinationen** aus MB und (**selektiven**) **Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ((S)SRIs)** wurden weitere schwere Fälle und mehrere Todesfälle aufgrund wahrscheinlicher oder definitiver ST gemeldet oder erkannt. Es ist unter solchen Umständen üblich, dass die gemeldeten Fälle nur einen Teil der tatsächlichen Fälle ausmachen, und die Anfragen auf meiner Website und die mir gemeldeten Fälle deuten ebenfalls darauf hin. Es gibt zwei relevante retrospektive Fallserien, Kartha [19] und Sweet [20].

Inzwischen gibt es mehr als ein Dutzend Fallberichte. Es ist unwahrscheinlich, dass es noch viele weitere Fallberichte geben wird, die interessant genug sind, um eine Veröffentlichung zu rechtfertigen, wie viele Redakteure von Zeitschriften bereits festgestellt haben. Eingereichte Berichte, die der bestehenden Literatur nichts hinzufügen, werden wahrscheinlich mit der Begründung abgelehnt, dass sie nicht genügend Neuigkeitswert oder Interesse haben. Diese langatmige Erläuterung des Status ist angemessen, da es sich um eine Meinungsumfrage unter den Experten auf diesem Gebiet handelt. Mit anderen Worten, sie sagen, dass es vollständig dokumentiert ist und weitere Fallberichte nichts von Wert hinzufügen werden.

Die Daten der britischen MHRA enthalten ebenfalls mehrere Fälle, darunter einen typischen Fall von ST, der tödlich verlief. Die meisten MHRA-Daten sind jedoch für die Bewertung von ST wenig aussagekräftig, vor allem, weil es keine eindeutigen Informationen über frühere und derzeitige Arzneimittelbehandlungen gibt: Sie bestätigen lediglich, dass die meisten Fälle von ZNS-Toxizität selbst anhand der wenigen verfügbaren Informationen wie ST aussehen.

Die von mir initiierte In-vitro-Studie, die mir freundlicherweise von Rona Ramsay in St. Andrews zur Verfügung gestellt wurde, ergab Daten, die eindeutig belegen, dass Methylenblau in vitro ein potenter Hemmstoff der Monoaminoxidase A (MAO-A) ist [2], mit einem Ki von 27 nM - das ist stark. Dies erklärt, warum es eine schwere und potenziell tödliche Serotoninintoxizität auslöst, wenn

mit (S)SRIs [3, 21] kombiniert wird, wie es bei Moclobemid und den alten Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs) der Fall ist.

Zu den SSRIs gehören "Prozac"-ähnliche Medikamente (SSRIs) und andere Medikamente, die wie SNRIs wirken, sowie das trizyklische Antidepressivum (TCA) Clomipramin, die Opiode Tramadol und Meperidin (auch bekannt als Pethidin) sowie Venlafaxin, Duloxetin, Chlorpheniramin usw.; eine maßgebliche Liste finden Sie in [18], Tabelle 2, oder auf meiner Website.

Viele veröffentlichte Listen enthalten zahlreiche Fehler und Fehlinformationen (dazu gehören auch die Materialien der MHRA und der FDA, die elementare Fehler enthalten)

Mischungen von MAOIs (in diesem Fall Methylthionium [auch bekannt als Methylenblau]) in Kombination mit SRIs (jeglicher Art, spezifisch oder unspezifisch) sind die **einzige** Ursache für schwerwiegende (d. h. potenziell tödliche) Serotonintoxizität. Solche Mischungen bergen ein erhöhtes Toxizitätsrisiko und sollten tunlichst vermieden werden.

Diese neue Erkenntnis einer starken MAO-A-Hemmung durch MB ist wichtig, da es in der Chirurgie bei Schilddrüsenoperationen in Dosen von 2-10 mg/kg, bei Methämoglobinurie (1-2 mg/kg) und bei resistenter Hypotonie bei septischem Schock und Anaphylaxie intravenös eingesetzt wird [22-24]; Herzchirurgie [25-28]; Ifosamid-Enzephalopathie [29]; Priapismus [30]; auch Studien bei Demenz ([31], nur Abstract) und manisch-depressiven Erkrankungen wurden abgeschlossen (Alda, M, Dalhousie Nova Scotia, [32]) und Malaria (siehe <http://clinicaltrials.gov>) und Chromo-Endoskopie [33].

Und dann ist da noch die merkwürdige und größtenteils vergessene Geschichte der Verwendung von Toluidinblau bei der Fruchtwasseruntersuchung [34-36], bei der es zu fetalen Anomalien wie Ileusatesie und möglicherweise zu Todesfällen kam: Die Todesfälle wurden anscheinend übergangen. Noch alarmierender ist, dass dieselben Fehler offenbar bei Toluidinblau (Toloniumchlorid) wiederholt werden [37] und Azure B [38]. Es wird auch für verschiedene andere Färbezwecke bei Biopsien auf unterschiedlichen Wegen und in unterschiedlichen Dosierungen verwendet, z. B. bei Injektionen in die Bandscheiben, in die Eileiter, in Ileostomien usw.

Neue Humandaten, ab Mai 2009

Die gefährliche Ironie besteht darin, dass es, obwohl es von nicht pharmakologisch orientierten Chirurgen lediglich als Farbstoff angesehen wird, ein wirksames Medikament ist. Seit Mai 2009 gibt es gute neue Studien über seine Pharmakokinetik beim Menschen, die von Stanford und Gillman [9] zusammengefasst wurden. In der Arbeit von Ramsay und Gillman über die In-vitro-Aktivität [2] wurde festgestellt, dass MB ein potenter MAO-A-Hemmer mit einem Ki von 27 nM ist und dass es im aktiven Zentrum von MAO-A bindet. Jüngste Humandaten ergaben, dass die MB-Plasmakonzentrationen nach einer IV-Dosis von 0,75 mg kg⁻¹ (übliche therapeutische Dosen sind 1-7 mg kg⁻¹) einen Spitzenwert von 500-600 ng ml⁻¹ im Plasma erreichen [33, 39, 40]. Die mittlere T_{1/2} betrug 13,6±3,7 h. Der Spitzenwert von 500 ng ml⁻¹ entspricht einer Konzentration von 1,6 µM im Plasma, was darauf hindeutet, dass die Konzentration in den Zellen wahrscheinlich ein Niveau erreicht, das MAO-A hemmt, selbst bei der niedrigen Dosis von 0,75 mg kg⁻¹. In höheren Konzentrationen hemmt MB auch die Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS): die Bildung von L-Citrullin durch NOS wird durch 30 µM MB vollständig gehemmt [41, 42], und es hemmt die lösliche Guanylatcyclase (cGC) [43, 44]. Mir wurde über die Website ein Fall von eindeutiger ST mit nur 1 mg kg⁻¹ gemeldet, der auf die obige Schätzung passt. Dieser Fall ist jetzt veröffentlicht worden [8].

Verschiedene Hinweise deuten darauf hin, dass MB das Gedächtnis und die neuronale Degeneration fördert [45-49]. Es könnte auch (wie einige andere MAOIs, siehe Youdim) eine Acetylcholinesterase-Antagonisten-Aktivität haben [50]. Wischik schlägt auch vor, dass MB Tau-Polymere auflöst, die aus Alzheimer-Gehirnen isoliert wurden, und die Tau-Aggregation in Zellmodellen im hohen nM-Konzentrationsbereich (150 - 580 nM) verhindert und auch die Tau-Pathologie im Gehirn umkehrt [31, 51]. Die Hemmung von MAO-A erfolgt wahrscheinlich bei einer niedrigeren Konzentration als die Hemmung von Tau. In Anbetracht früherer Erkenntnisse über MAOIs und Parkinson-Krankheit und Demenz [52, 53] wird es interessant sein zu erfahren, inwieweit dies mit seiner MAOI-Aktivität zusammenhängt.

Die älteren Studien zur Pharmakokinetik [54, 55] sind wahrscheinlich veraltet (siehe oben), legen aber nahe: eine geschätzte terminale Halbwertszeit von 5,25 Stunden (neuere Schätzungen

14 Stunden); die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve betrug bei oraler Verabreichung 9 nmol/min/ml gegenüber 137 nmol/min/ml bei intravenöser Verabreichung. i.v. Verabreichung führt wahrscheinlich zu viel höheren Konzentrationen im Gehirn. Siehe auch [56, 57]. Die LD50 bei Schafen beträgt $\sim 40\text{mg kg}^{-1}$. Es bestehen jedoch einige Zweifel an der Genauigkeit einiger dieser älteren Schätzungen.

Für einige klinische Situationen kann es von Bedeutung sein, dass MB die fieberhafte Reaktion zu verhindern scheint: Riedel hat gezeigt, dass MB die fiebrige Reaktion auf Lipopolysaccharid (LPS) vollständig blockiert [58].

Ich sagte vorhin: "Ich vermute, dass bei einer **intravenösen Gabe** von 0,5 - 1 mg pro kg als MAOI wirksam sein wird. Und es scheint, dass das eine gute Vermutung war. Bei der Injektion in das Gewebe ist die systemische Verfügbarkeit möglicherweise geringer und die Dosis wahrscheinlich niedriger, so dass es in diesen Situationen weniger wahrscheinlich zu ST-Wechselwirkungen kommt. Bitte kontaktieren Sie mich, wenn Sie irgendwelche Ansichten oder Erfahrungen zu diesem Thema haben, und ich werde dieses Dokument bei Bedarf aktualisieren. Vergessen Sie nicht, den Behörden Ihres Landes Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen zukommen zu lassen, denn das wird offensichtlich oft vergessen.

Zusammenfassung der aktuellen Evidenz

- Es gibt unwiderlegbare Beweise dafür, dass die gleichzeitige Einnahme von MAOIs und SRIs in therapeutischen Dosen ein erhöhtes Risiko für schwere ST zur Folge hat und definitiv zu Todesfällen führt.
- Es gibt eindeutige Beweise dafür, dass Methylthioniumchlorid (Methylenblau) *in vitro* ein potenter (bei nanomolaren Konzentrationen) MAO-A-Hemmer ist, und es gibt eindeutige Beweise dafür, dass es *in vivo* aktiv ist.
- Wir wissen, dass viele der fraglichen Fälle Symptome aufwiesen, die typisch für ST sind (und ST ist nicht leicht mit anderen Erkrankungen zu verwechseln), und zwar in einem Schweregrad, der nur bei Mischungen von MAOI + SSRI auftritt (*ipso facto* ist dies ein überzeugender Beweis dafür, dass MB ein MAOI beim Menschen ist, nicht nur im Reagenzglas).
- Da wir wissen, dass Lähmung und Anästhesie eine gute und wirksame Behandlung für ST sind und daher die Symptome (insbesondere Hyperthermie) verändern, würden wir erwarten, dass diese postoperativen Fälle atypisch sind.
- Wir wissen, dass in der Serie von Sweet & Kartha mit 325 Patienten nur diejenigen, die präoperativ SSRIs erhielten, Symptome bekamen, und dass kein einziger der 280 Patienten, die keine SRIs erhielten, Symptome bekam.

Dies ist ein starker vermutlicher Beweis dafür, dass Serotoninintoxizität die wahrscheinlichste Erklärung ist, und stellt einen starken Ursache-Wirkungs-Zusammenhang zur Erklärung der Beobachtungen dar. Ich kann keine auch nur im Entferntesten plausible alternative Erklärung sehen, und ich habe auch keinen Vorschlag gesehen.

Wenn MB [auch bekannt als Methylthionium] als indiziert erachtet wird, muss das Absetzen von SRIs vor der Behandlung/dem Verfahren/der Operation in der Tat hohe Priorität haben (unter Berücksichtigung der Eliminierung der halben Lebensdauer). Andere Arten von Arzneimitteln mit serotoninvermittelten Wirkungen (der Begriff "serotonerge" wird fälschlicherweise verwendet) werden nicht mit einer signifikanten Toxizität in Verbindung gebracht, z. B. Tryptane, Mirtazapin, Bupropion, trizyklische Antidepressiva (außer Clomipramin) usw. Siehe [18].

Wie die Geschichte begann

Im Jahr 2005 lud mich David Bogod, der Herausgeber der Zeitschrift *Anaesthesia*, ein, einen Leitartikel über Fallberichte und Serotoninintoxizität zu schreiben [3]. *Anaesthesia* hatte bereits einen interessanten Fallbericht von Martindale et al. über "Neurologische Folgen nach einer Methylenblau-Injektion bei der Parathyreoidektomie" veröffentlicht, obwohl dieser Bericht damals noch nicht als mögliches Beispiel für ST anerkannt war [59]. Bei einer meiner routinemäßigen Google-Suchen nach SS/ST stieß ich Anfang 2006 im Internet auf einen unveröffentlichten Bericht von Rosenbaum [60], der meiner Meinung nach sehr scharfsinnig vorschlug, dass es sich bei den bei diesem Patienten beobachteten Symptomen und Anzeichen um eine Serotonin-Toxizität (ST) handeln könnte, die durch eine Wechselwirkung zwischen Methylenblau und einem

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Rosenbaum stellte die Ähnlichkeiten mit dem Martindale-Bericht fest. Ich korrespondierte sofort mit Rosenbaum, um ihn zu ermutigen, seinen Fall in einer Fachzeitschrift mit Peer-Review zu veröffentlichen (er kam nie dazu), und um ihm mitzuteilen, dass er meiner Meinung nach Recht hatte und dass dies außerdem (aufgrund der Schwere der Symptome) stark darauf hindeutete, dass Methylenblau ein Monoaminoxidase-Hemmer sein musste. Ich suchte mit einigem Erfolg nach Informationen über Methylenblau und MAOI-Aktivität und reichte bei Bogod (Anaesthesia) einen diesbezüglichen Kommentar ein [3], insbesondere weil der Fall die Probleme und das Potenzial von Fallberichten veranschaulichte, die Gegenstand meines früheren Anaesthesia-Leitartikels waren. Als mein Brief in Druck gehen sollte, setzte sich der Herausgeber mit mir in Verbindung, um mir mitzuteilen, dass er einen weiteren Bericht erhalten hatte, zu dem ich seiner Meinung nach Stellung nehmen sollte. Es schien in der Tat wahrscheinlich, dass es sich um einen weiteren Fall von ST handelte [61]. Im Folgenden sind alle seit Mai 2012 veröffentlichten Berichte aufgeführt, die in der Folge entdeckt/erkannt wurden.

Der springende Punkt (siehe Abbildung unten, ST-Dreieck) ist, dass schwere Ausprägungen von ST, die *therapeutische* Dosen von (S)SRIs einschließen, nur nach Kombination mit MAOIs [3] auftreten, nicht aber mit anderen Medikamenten (mit anderen Wirkmechanismen (vgl. die Fehlinformation in der MHRA-Warnung)). Diese wenigen Fälle deuteten also darauf hin (man könnte *fast* sagen: bewiesen), dass Methylenblau als MAOI eine erhebliche Potenz besitzen muss. Siehe nachstehende Diagramme und Abbildungen, die die Einzelheiten der Symptome, Wechselwirkungen und Schweregrade veranschaulichen.

Eine Suche in den vorhandenen Standardtexten (Goodman und Gilman, Rang und Dale, British National Formulary, Martindale usw.) ergab keine Informationen oder Hinweise darauf, dass Methylenblau ein MAOI ist; andere ältere und einige neuere Literatur belegen jedoch einen gewissen Grad an MAO-Hemmung [62-64], jedoch mit ungewisser Wirksamkeit und Relevanz für den Menschen. Ich bat daher Rona Ramsay in St. Andrews um Hilfe, eine Expertin auf dem Gebiet der Bewertung der MAOI-Potenz, die die Aufgabe übernahm, die MAO-Hemmung durch Methylenblau zu testen. Der Rest ist, wie man so schön sagt, Geschichte.

SRI sind seit mehr als drei Jahrzehnten im Einsatz. Clomipramin wird seit 1966 (Frankreich), 1968 (Vereinigtes Königreich), vor Fluoxetin, 1986 (USA) und 1988 (Vereinigtes Königreich) verwendet. MB wird seit~ 1971 bei Operationen an den Nebenschilddrüsen eingesetzt. Es wäre erstaunlich, wenn nicht eine beträchtliche Anzahl von Patienten, die diese Medikamente einnehmen, mit Verfahren operiert worden wären, bei denen Methylenblau als Infusion verwendet wird. Da es sich (wie wir jetzt wissen) um einen potenten MAOI handelt, würde man eine große Anzahl von Berichten über Toxizität erwarten; es gibt nur wenige. Dies ist vergleichbar mit der Situation, die jahrzehntelang bei Pethidin und Imipramin herrschte [65, 66]. Meiner Meinung nach ist die plausibelste Erklärung, dass ST aufgetreten ist, aber nicht erkannt wurde, oder dass die Bedeutung der beobachteten Reaktionen nicht erkannt wurde: vgl. Pethidin, Imipramin, Linezolid [67]. Die Tatsache, dass die meisten der jetzt aufgedeckten Fälle als "Enzephalopathie" gemeldet wurden, bestärkt mich in meinem Standpunkt. Dies deckt sich mit der dokumentierten Geschichte des Nicht-Erkennens der Serotonin-Toxizität, die zwischen 1955 und 1982 häufig unerkannt auftrat [68], in der Regel verursacht durch MAOIs + Imipramin oder Clomipramin oder Pethidin.

Es wäre interessant zu wissen, ob erfahrene Ärzte im Nachhinein erkennen, dass sie in solchen Fällen tatsächlich ST-Symptome (insbesondere Klonus, Hyperreflexie, Pyrexie und Agitation/Verwirrung) gesehen haben (siehe Kartha [19] unten). Postoperativ sind die Patienten in der Regel leicht unterkühlt. In einer kürzlich durchgeführten Studie an 1300 Patienten wurde eine mittlere Auraltemperatur von 35,8 °C festgestellt [69]. Anästhetika reduzieren sowohl den Hirnstoffwechsel als auch die Hirntemperatur stark und führen zu einer Unterkühlung von Gehirn und Körper [70-74]. Nach einer einmaligen Pentobarbital-Dosis von 50 mg/kg sank die Hirntemperatur i.p. um 4,0-4,5 °C [75]. Bei postoperativen Fällen von ST ist es sehr unwahrscheinlich, dass sie nach den üblichen Kriterien hypertherm sind. Auch andere Anzeichen können gedämpft sein. Eine sorgfältige und wiederholte Untersuchung auf Klonus (insbesondere am Auge), Hyperreflexie und Tremor (maskiert durch postoperatives Zittern) wird empfohlen.

Fehler in offiziellen Warnhinweisen: MHRA, FDA, EMA

Die MHRA im Vereinigten Königreich hat im Januar 2008 eine unvollständige und irreführende Warnung [15] herausgegeben, aber das Ramsay-Papier nicht berücksichtigt, von dem sie eine Kopie vor der Veröffentlichung im Mai 2007 erhalten hatte. Sie haben es auch versäumt, sich auf meine Arbeit von 2006 zu beziehen oder den Begriff Serotonin-Syndrom oder Serotonin-Toxizität [21] zu verwenden. Sowohl ihre Warnung als auch ihre Antwort auf meine schriftliche Mitteilung an sie und auf diesen Webbeitrag waren sachlich ungenau und verworren. Sie haben angedeutet, dass sie keine weiteren Mitteilungen oder Informationen wünschen, und haben sich geweigert zu erklären, warum sie sich bewusst dafür entschieden haben, Ärzte nicht über die potenzielle Todesgefahr durch ST zu informieren. Ihre weitere Aktualisierung vom April 2009 trägt wenig zur Verbesserung der Situation bei [16], sie erwähnt erneut nicht die MAO-Hemmung durch MB und verschweigt den Todesfall in ihren eigenen Falldaten. Man muss sich fragen, was in ihren Köpfen vor sich geht; wenn jemand Licht in diese Angelegenheit bringen kann, lassen Sie es mich wissen. Sie müssen sich zusammenreißen und in dieser Angelegenheit auf den neuesten Stand kommen. NB: Ich habe auch an die FDA geschrieben, die sich nicht einmal herabließ, mir zu antworten: Das nenne ich Hybris.

In den Unterlagen der FDA, der EMA (Europäische Arzneimittelagentur) und der MHRA für Ärzte (Produktinformationen usw.) wird weder das völlig vorhersehbare Auftreten von ST erklärt noch erwähnt, dass MB ein potenter MAOI ist. Die Ärzte müssen dies wissen, um zu verstehen, was vor sich geht, und um die Patienten richtig zu behandeln.

Das Versäumnis, zu erklären, dass MB ein MAOI ist, und das Versäumnis, durch ausdrückliche Informationen vor der potenziell tödlichen ST zu warnen, ist unklar und nach unserem heutigen Wissensstand unentschuldigbar.

Health Canada macht es richtig

Health Canada hat [Feb 2011] diese prägnante und korrekte Information herausgegeben:

"Es wurde über Serotonin-Toxizität/Serotonin-Syndrom berichtet, wenn Methylenblau intravenös bei Patienten verabreicht wurde, die auch andere Arzneimittel mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmung erhielten. In mehreren dieser Fälle war eine Einweisung in die Intensivstation erforderlich." [76].

Sie sehen also, es ist möglich. Das ist so ziemlich alles, was ein gut informierter Arzt im Notfall wissen muss.

Derzeit bekannte Fälle: Methylenblau und ST

[Ich habe mir nicht die Mühe gemacht, die weiteren Fälle bis zu dieser Aktualisierung im Jahr 2021 hinzuzufügen].

Derzeit sind folgende Fälle bekannt, die für Methylenblau und Serotonin-Toxizität relevant sind: [12, 17, 19, 59-61, 77-86], darunter auch der alte neue Fall, den ich aufgedeckt habe [77], zu dem Clare Stanford und ich eine "Korrektur" veröffentlicht haben (siehe unten), die auch die MB-Pharmakologie überprüft. Anmerkung: Patel [87] wurde in das Papier von Ng [83] aufgenommen, der Fall erfüllt keine Kriterien, die auch nur eine Vermutung von ST rechtfertigen würden, und es wurde vor der Operation kein SSRI eingenommen, daher ist dieser Fall in diesem Zusammenhang irrelevant. Ng sagt über Patel: "Nur einer der sieben Fallberichte erfüllte die diagnostischen Kriterien nicht, da kein serotonerges Mittel verabreicht worden war", was er damit meint, ist unklar. In seinem Bericht geht es um sechs Fälle, von denen die meisten bereits zuvor als ST postuliert und kommentiert worden waren. Seine Tabelle zur Diagnosezuweisung enthält mehrere Fehler.

Tabelle: Fälle von ST mit MB (bis Juni 2012): Diagnosesicherheit und Schweregrad

Fallbezeichnung (chronologische Reihenfolge)	Gewissheit der Diagnose von ST	Schweregrad des klinischen Zustands	Kommentare
1) Stanford [77]	Eindeutig	Schwere	MB verwendet, aber im Originalbericht nicht erwähnt
2) Martindale [59]	Eindeutig	Schwere	Rotationsnystagmus", stellt Augenklonus dar
3) Bach [79]	Wahrscheinlich	Mäßig	Eine Andeutung von Klonus, erzwungene Dorsalflexion der Füße" *
4) Majithia [80]	Wahrscheinlich/unbestimmt	Schwerwiegend	Nystagmus', war sehr wahrscheinlich Augenklonus *
5) Mathew [61]	Eindeutig	Schwere	MH abgefragt, Tremor, Unruhe, Temperatur 40°C
6) Rosenbaum [60]	Eindeutig	Schwere	Der erste anerkannte Fall. Unruhig, tachykard und schweißtreibend ... Rigidität der unteren Extremitäten". T38,3°C
7) Khan [81]	Wahrscheinlich/unbestimmt	Schwere	Verwirrt, unruhig, ruckartige Bewegungen aller vier Gliedmaßen" *
8) Mihai [82]	Möglich	K.A.	Agitiert und unruhig ... unfähig zu sprechen, keine Reaktion auf verbale Befehle ... keine Gliederschwäche, ... keine fokalen neurologischen Anzeichen
9) Ng [83]	Wahrscheinlich/unbestimmt	Schwerwiegend	Agitiert, desorientiert, bewegt alle Gliedmaßen ziellos ... erhöhter Tonus in allen Gliedmaßen" und "schnelle, fließende Augenbewegungen" stehen für einen wahrscheinlichen okulären Klonus *
10) Shanmugam [84]	Eindeutig	Schwere	verwirrt und unruhig ... Temperatur 40°C, myoklonische Zuckungen, feines Zittern, erweiterte Pupillen, Schüttelfrost, hyperaktive Reflexe, Hypertonus
11) Khavandi [85]	Wahrscheinlich/unbestimmt	Mäßig	aufgeregt und unruhig", "myoklonische Bewegungen der unteren Gliedmaßen, lebhafte Reflexe", T 37,5° C)
12) Schweibert [8]	Eindeutig	Schwere	Verwirrtheit, Unruhe, Aphasie, Augenklonus, Mydriasis, Hyperreflexie und arterielle Hypertonie". Dosis 1 mg kg ⁻¹
13) Rowley [86]	Eindeutig	Schwerwiegend	38,1°C (rektal), Nystagmus am Ende des Auges, Hypertonie, Diaphoresis, unruhig, Duloxetin.
14) Heritier Barras [17]	Eindeutig	Schwere	Schwere Hyperthermie 42,3°C, Steifheit, Schüttelfrost, induzierbarer Klonus, Hyperreflexie, Diaphoresis.
15) Top [12]	Eindeutig	Tödlich	Schwere Hyperthermie 43,1°C, Augenklonus, Hyperreflexie, Diaphoresis. Venlafaxin 150 mg täglich, MB 9 mg/kg

Andere Fälle sind mir in verschiedenen vertraulichen Zusammenhängen zugetragen worden, und keiner von ihnen steht im Widerspruch zu dem hier Gesagten. Leider ist die WHO-Datenbank in der Regel nur gegen Zahlung einer Gebühr zugänglich (die ich mir persönlich nicht leisten kann), aber sie haben mir gesagt, dass sie 102 Berichte über Toxizität haben. Anders Viklund versucht freundlicherweise, weitere Informationen für mich zu beschaffen, und ich werde weitere Einzelheiten mitteilen, wenn diese verfügbar sind. Ich versuche, die Hersteller dabei zu unterstützen, ihre Produktinformationstexte zu aktualisieren (die Australier haben das bereits in die Wege geleitet, was ihnen zugute kommt). Mir ist nicht bekannt, dass die

Es wäre eine ernsthafte Überlegung wert, wenn die WHO in dieser Angelegenheit tätig würde, denn in vielen Regionen der Welt wird MB offenbar ohne entsprechende Warnungen an Ärzte ausgegeben. Wenn Ihnen Fälle bekannt sind, die relevant sein könnten, lassen Sie es mich bitte per E-Mail wissen.

Fallserie: Kartha und Sweet

Es ist bemerkenswert, dass es zwei Fallserien gibt, im November 2006 Kartha [19] und im März 2007 Sweet [20]. Es könnte sinnvoll sein, diese Serien erneut zu untersuchen [ich habe mich an diese Autoren gewandt, aber sie sind nicht bereit/fähig, weitere Informationen zu liefern, vielleicht gibt es medizinisch-rechtliche Bedenken].

Kartha berichtete über 12 Fälle von "toxischer metabolischer Enzephalopathie" (bei denen es sich meiner Meinung nach wahrscheinlich um Serotoninintoxizität handelt) aus einer retrospektiven Analyse von 193 Patienten, die im Rahmen einer Parathyreoidektomie mit Methylenblau operiert wurden: ein Patient starb (möglicherweise an Serotoninintoxizität). Alle 12 Patienten mit "toxischer metabolischer Enzephalopathie" nahmen präoperativ SSRIs ein: d. h. von den insgesamt 28 Patienten, die SSRIs einnahmen (in der Serie von 193), hatten 12/28 eine "toxische metabolische Enzephalopathie". Es ist fast sicher, dass der Prozentsatz der Patienten mit signifikanten Serotoninintoxizitätssymptomen bei über 50 % gelegen hätte, wenn diese Patienten vollständig auf die Symptome der Serotoninintoxizität untersucht worden wären. Diese Arbeit wurde nach meiner Überprüfung im August 2006 veröffentlicht, so dass ich nicht in der Lage war, ihre wertvollen Daten zu berücksichtigen (ich habe sie 6/2008 "gefunden").

Sweet & Standiford berichten über eine Serie von 132 Fällen, von denen 17 vor der Operation SSRI eingenommen hatten. Keiner derjenigen, die zuvor keine SSRIs eingenommen hatten, bekam Symptome, 5/17 (30 %), die vor der Operation SSRIs eingenommen hatten, bekamen Symptome. Sie zogen die mögliche Erklärung einer Serotoninintoxizität in Betracht, gaben ihr aber aufgrund des Symptomprofils nicht den Vorzug. Meiner Meinung nach ist der Hauptgrund für das unterschiedliche und variierende Symptomprofil die Behandlung: d. h. diese Probanden kamen aus der Narkose, die eine wirksame Behandlung für Serotoninintoxizität ist. Die Geschwindigkeit, mit der verschiedene Medikamente, insbesondere Relaxantien, abgebaut werden, spielt wahrscheinlich eine Schlüsselrolle bei der Unterdrückung von Hyperreflexie usw. Wie Rosenbaum (persönliche Mitteilung) anmerkt, sind auch Symptome, die die ST verschleiern, wie z. B. Zittern, beim Aufwachen aus der Narkose häufig. Ich möchte auch anmerken, dass ein Teil der Patienten, die SSRIs einnahmen, entweder subtherapeutische Dosen von SSRIs erhielten oder diese nicht einhielten; der tatsächliche Nenner in den Fraktionen muss meiner Meinung nach um mindestens 30 % nach unten korrigiert werden, d. h. ~12/20 und nicht 12/28). Auch der Nenner ist mit Sicherheit zu niedrig (übersehene Fälle), der Prozentsatz der Reaktionen liegt wahrscheinlich zwischen 50 und 75 %.

In beiden Serien (insgesamt 325 Patienten) wurde übereinstimmend festgestellt, dass *nur* bei Patienten, die SSRI einnahmen, Symptome auftraten. Die Chancen stehen tausend zu eins, dass die pharmakologische Eigenschaft der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung der Schlüssel zu dieser unerwünschten Wechselwirkung ist. Es gibt keine andere bekannte Eigenschaft, die diese Medikamente gemeinsam haben und die die Dinge erklären könnte. Diese beiden Serien stützen auch meine Vermutung, dass diese Fälle bisher unerkannt geblieben sind bzw. nicht gemeldet wurden. Ausgehend von meinen detaillierten Kenntnissen der Geschichte der Serotoninintoxizität ist dies genau das, was ich voraussagen würde. Um es einfach auszudrücken: Ärzte sehen nicht, wonach sie nicht suchen. Dies ist ein wichtiger Punkt, der zu beachten ist, denn es scheint, dass ein großer Stolperstein für viele Menschen, die kein gutes Verständnis der Serotoninintoxizität (und des Spektralkonzepts) haben, die vergleichsweise Seltenheit der (gemeldeten) Fälle im Verhältnis zu der vermuteten großen Anzahl von Fällen ist, in denen Methylthioniniumchlorid (Methylenblau) und SSRIs zusammen verwendet worden sein müssen.

Andere Daten: Überwiegend schlechte Fallberichte

Ng [83] fasste 2008 einige Fälle zusammen und fügte *post hoc* seine Meinung hinzu, dass es sich dabei um Serotoninintoxizität handeln könnte. Er hat die frühere Arbeit [6] und die Auswirkungen der Tatsache, dass Methylenblau ein MAOI ist, auf das Toxizitätsrisiko nicht ausreichend berücksichtigt. Daher ist sein Beitrag unvollständig, irreführend und falsch in

einige Details. Er hat frühere Referenzen nicht anerkannt, aus denen klar hervorging, dass serotonerge Mechanismen, insbesondere die Serotoninintoxizität, von anderen Autoren von Anfang an als Erklärung angesehen wurden. In seiner Einleitung stellt er fest: 'diese Diagnose [Serotonin-Syndrom] bei früheren, *unerklärlichen* Berichten über unerwünschte Reaktionen bei Patienten, die sich einer Parathyreoidektomie mit Methylenblau unterzogen haben, in Betracht zu ziehen'. Damit ist seine Einleitung unaufrichtig, denn die Fälle waren keineswegs "ungeklärt"; sein Beitrag ist weder originell noch nützlich, ja er erfüllt wahrscheinlich die Definition eines Plagiats.

In diesem Zusammenhang kann ich nicht umhin, meine Bemerkung über schlechte Fallberichte zu wiederholen, die ich in meinem Leitartikel "Extracting value from case reports: lessons from Serotonin toxicity (serotonin syndrome)" [18] ausführlich dargelegt habe. Unzureichend informierte Kommentare, die auf fehlerhaften Fallberichten beruhen, beeinträchtigen das gesamte Thema und sorgen für viel Verwirrung. 'Plus ça change, plus c'est la même chose', wie Alphonse sagte [88].

Mehrere andere Kommentatoren hatten zuvor über serotonerge Mechanismen spekuliert, auch wenn sie die Verbindungen nicht herstellten und die Implikation, dass Methylthioniniumchlorid (Methylenblau) ein MAOI sein muss, nicht erkannten. Da wir den Bereich der Präzedenzfälle, der Anerkennung früherer Beiträge, des Plagiats und des Lernens aus der Geschichte berührt haben, ist es sehr angebracht, Clare Stanford [77] (die ^{erste} Autorin ist ihre Schwester) gebührend zu würdigen, denn sie war verlockend nah dran, es richtig zu machen: Ein Jahrzehnt später kann ich nun, mit Clares Hilfe, den Kreis schließen! (siehe [9]).

Der Stanford-Bericht: Geschichte und Bildung

Als ich die feinen Details der verschiedenen gesammelten Referenzen überprüfte (um mein Web-Posting zu aktualisieren - nämlich dieses Dokument, im Juni 2008), wurde meine Aufmerksamkeit auf die Korrespondenz von Siebert [89], Howard [90] und Palmer zu Bach [79] gelenkt

[78] aufmerksam gemacht, in der die offensichtliche Anomalie des frühesten, potenziell verwandten Berichts von (Clare & Schwester) Stanford aus dem Jahr 1999 [77] hervorgehoben wurde, in dem, obwohl ähnlich, nicht über die Verwendung von Methylthioniniumchlorid (Methylenblau) berichtet wurde.

Dieser Stanford-Bericht ist wichtig, interessant und lehrreich, und ich kürze die Zusammenfassung unten ab:

... postoperatives Delirium ... während der Erholung von der Anästhesie. Merkmale: **Unruhe**, Verwirrtheit, **unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen**, **abnorme Augenfunktion** (KG - wahrscheinlich horizontale Augenschwingungen, kein Nystagmus), Bluthochdruck, **Pyrexie**, **lebhaft Reflexe**, **Knöchelklonus** und erhöhte Kreatinkinase.

... hatte Paroxetin eingenommen. ... wies viele Gemeinsamkeiten mit Problemen auf, die mit dem Serotonin-Syndrom und dem malignen neuroleptischen Syndrom verbunden sind. Wir bieten mehrere alternative Erklärungen für dieses Ereignis an, die alle auf einer Störung der serotonergen und/oder dopaminergen Übertragung beruhen.

NB: Die fettgedruckten Merkmale sind typisch/pathognomonisch für eine Serotoninintoxizität. Dieser Schweregrad kann nur durch einen MAOI+ SSRI verursacht werden: ergo muss der Patient irgendwie einen MAOI erhalten haben. (siehe Diagramm/Abbildung).

In dem Bericht wird Methylthioniniumchlorid (Methylenblau) nicht erwähnt, aber es wird gesagt, dass es sich bei der Operation um eine Parathyreoidektomie handelte. Das ist der Grund, warum andere Kommentatoren (Bach [79], Siebert [89], Howard [90] und Palmer [78]) es als etwas anderes "abgeschrieben" haben. Ich hoffe, die Leser sind inzwischen ausreichend über die Serotoninintoxizität informiert, um den Rest der Geschichte zu erraten. Ja, ich habe Clare Stanford per E-Mail gebeten, mehr Informationen zu liefern und ihren Bericht auf Auslassungen zu überprüfen: Ja, es wurde Methylthioniniumchlorid (Methylenblau) verwendet. Ihr Bericht war also ^{der erste} Bericht über Methylthioniniumchlorid (Methylenblau), in dem die Möglichkeit einer ST angedeutet wurde, auch wenn sie dies zehn Jahre lang nicht bemerkte.

Dies veranschaulicht die Vorhersagekraft des Spektralkonzepts der Serotoninintoxizität, wie in meinen Übersichtsarbeiten [1, 18] ausführlich beschrieben. Um die Situation vollständig und richtig zu verstehen

Situation zu verstehen, ist ein kurzer Überblick über die Serotoninintoxizität erforderlich. Schauen Sie sich die Diagramme/Abbildungen in den anderen Abschnitten an, die Ihnen dabei helfen werden). Machen Sie sich keine Sorgen, wenn es ein oder zwei Minuten dauert, bis Sie den Durchblick haben: Es gab mehrere Gutachter einiger von mir veröffentlichter Arbeiten, die die Feinheiten des Spektralkonzepts der Serotoninintoxizität offensichtlich nicht verstanden haben, obwohl sie Gutachter für renommierte Fachzeitschriften waren, und dumme Kommentare abgaben.

Schlussfolgerungen

- 1) Die Vermischung von Methylenblau mit SRI führt häufig und vorhersehbar zu schwerer Serotoninintoxizität: SRI sollten vorher abgesetzt werden, mit angemessenen Auswaschungsperioden. Dies gilt für die intravenöse Anwendung bei Dosen von etwa 0,5 - 1 mg pro kg oder mehr, das Risiko bei kleineren Dosen über andere Wege ist noch ungewiss, aber orale Dosen von 200-400 mg erzeugen Blutspiegel, die vermutlich ausreichen, um eine Wechselwirkung zu verursachen.
- 2) Vergewissern Sie sich, dass Sie die folgenden Arzneimittel, die bedeutende Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind, aus (7), Tabelle 2 kennen. Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Fluvoxamin, (es)Citalopram, (des)Venlafaxin, Milnacipran, Duloxetin, Sibutramin, Clomipramin, Imipramin. Tramadol, Meperidin (Pethidin), Dextromethorphan, Dextropropoxyphen, Pentazocin, Chlorpheniramin, Brompheniramin (Fentanyl hat in den üblichen Dosen wahrscheinlich keine signifikante serotonerge Wirkung).
- 3) Denken Sie daran, dass die Patienten vergessen könnten, kürzlich abgesetzte Medikamente zu erwähnen. Da Fluoxetin eine Eliminationshalbwertszeit von bis zu 7+ Tagen hat, kann es noch mehr als einen Monat nach dem Absetzen in erheblichen Mengen vorhanden sein.
- 4) Seien Sie sich der Anzeichen und Symptome der Serotoninintoxizität bewusst, insbesondere der Hyperreflexie und des Klonus, und wissen Sie, wie sie zu behandeln sind, und seien Sie sich bewusst, dass bei Patienten nach einer Narkose mit veränderten Anzeichen und Symptomen zu rechnen ist.
- 5) Der "korrigierte" Prozentsatz der Patienten, bei denen postoperativ eine Reaktion auftritt (siehe oben), kann zwischen 50 und 75 % liegen.
- 6) Die Frage der Wechselwirkungen zwischen Opioid-Analgetika (Pethidin, Tramadol, Fentanyl usw.) und MAOIs wird in einem anderen meiner Beiträge ausführlich behandelt [91].
- 7) Die Warnungen der britischen MHRA, der FDA und der EMA sind nur teilweise richtig, nicht hilfreich und bedürfen einer grundlegenden Überarbeitung. Sie erklären weder das völlig vorhersehbare Auftreten von ST noch erwähnen sie, dass MB ein potenter MAOI ist. Die Ärzte müssen dies wissen, um die Patienten richtig behandeln zu können.
- 8) Andere Behörden (einschließlich Berufsverbände und Hochschulen) könnten die Herausgabe von Informationen und Leitlinien in Erwägung ziehen (einige haben dies bereits getan [5, 92], gut gemacht).
- 9) Einige Lieferanten von Methylthioniumchlorid (Methylenblau) haben ihre Gebrauchsanweisungen bereits dahingehend geändert, dass sie darauf hinweisen, dass MB ein starkes MAOI ist und mit SRI tödliche ST auslösen kann. Diejenigen, die dies nicht getan haben, können dafür verantwortlich gemacht werden, dass sie es versäumt haben, auf die wesentlichen Risiken hinzuweisen.

Referenzen

1. Gillman, P.K., *ZNS-Toxizität unter Beteiligung von Methylenblau: ein Beispiel für das Verständnis und die Vorhersage von Arzneimittelwechselwirkungen, die eine Serotoninintoxizität auslösen*. Journal of Psychopharmacology, 2011. **25**(3): p. 429-3.
2. Ramsay, R.R., C. Dunford und P.K. Gillman, *Methylenblau und Serotonin-Toxizität: Hemmung der Monoaminoxidase A (MAO A) bestätigt eine theoretische Vorhersage*. Br J Pharmacol, 2007. **152**(6): p. 946-51.
3. Gillman, P.K., *Extracting value from case reports: lessons from serotonin toxicity*. Anaesthesia, 2006. **61**: p. 419-422.

4. Gillman, P.K., *Methylenblau als Ursache für potenziell tödliche Serotoninintoxizität*. *Anaesthesia*, 2006. **61**: p. 1013-1014.
5. Gillman, P.K., *Methylenblau: Ein Risiko für Serotonin-Toxizität*. *Australian and New Zealand College of Anaesthetists Bulletin*, 2008. **17**: p. 36.
6. Gillman, P.K., *Methylenblau ist ein starker Monoaminoxidase-Inhibitor*. *Can J Anaesth*, 2008. **55**(5): p. 311-2.
7. Gillman, P.K., *Fentanyl und Serotonin-Toxizität*. *British Journal of Anaesthesia*, 2009: p. <http://bjaoxfordjournals.org/cgi/eletters/95/4/434#4135>.
8. Schwiebert, C., C. Irving, and P.K. Gillman, *Small doses of methylene blue, previously considered safe, can precipitate serotonin toxicity*. *Anaesthesia*, 2009. **64**: p. 924-924.
9. Stanford, S.C., B.J. Stanford, und P.K. Gillman, *Risk of severe serotonin toxicity following co-administration of methylene blue and serotonin reuptake inhibitors: an update on a case report of post-operative delirium*. *Zeitschrift für Psychopharmakologie*, 2009. **24**(10): p. 1433-1438.
10. Gillman, P.K., *In Reference to Parathyroid Surgery and Methylene Blue: a Review with Guidelines for Safe Intraoperative Use*. *Laryngoscope*, 2010. **120**(2): p. 436-7.
11. Gillman, P.K., *Methylenblau und Serotonin-Toxizität: Definite Causal Link*. *Psychosomatics*, 2010. **51**(5): p. 448-9.
12. Top, W.M., et al., *Fatal methylene blue associated serotonin toxicity*. *Neth J Med*, 2014. **72**(3): p. 179-81.
13. Gillman, P. K., *Methylenblau und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer - ein Update*. *Australian and New Zealand College of Anaesthetists Bulletin*, 2012. **June**: p. 43.
14. Chapin, J.W., et al., *Serotonin-Toxizität nach Verabreichung von Methylenblau zur Vasoplegie*. *Anesthesiology*, 2011. **A1203 October 18**: p. <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?jsessionid=CF56798584D09F70CF58376698762F4F?year=2011&index=2&absnum=4403>.
15. MHRA, *Methylthioniniumchlorid (Methylenblau): ZNS-Toxizität bei serotonergen Arzneimitteln*. Update zur Arzneimittelsicherheit, 2008. **1**(6): p. 5.
16. MHRA, *Methylthioniniumchlorid (Methylenblau): Update zur ZNS-Toxizität bei serotonergen Arzneimitteln*. Update zur Arzneimittelsicherheit, 2009. **2**(9): p. 3.
17. Heritier Barras, A.C., B. Walder, und M. Seeck, *Serotonin-Syndrom nach Methylenblau-Infusion: eine seltene Komplikation der Antidepressiva-Therapie*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**: p. 1412-1413.
18. Gillman, P.K., *A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action*. *Biologische Psychiatrie*, 2006. **59**(11): p. 1046-51.
19. Kartha, S.S., et al., *Toxische metabolische Enzephalopathie nach Parathyreoidektomie mit Methylenblau-Lokalisierung*. *Otolaryngologie - Kopf- und Halschirurgie*, 2006. **135**(5): p. 765-8.
20. Sweet, G. und S.B. Standiford, *Methylenblau-assoziierte Enzephalopathie*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2007. **204**(3): p. 454-8.
21. Gillman, P.K., *A systematic review of the serotonergic effects of Mirtazapine: implications for its dual action status*. *Psychopharmakologie des Menschen. Clinical and Experimental*, 2006. **21**(2): p. 117-25.
22. Preiser, J.C., et al., *Methylenblau-Verabreichung bei septischem Schock: ein klinischer Versuch*. *Critical Care Medicine*, 1995. **23**(2): p. 259-64.
23. Zhang, H., et al., *Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock*. *Critical Care Medicine*, 1995. **23**(10): p. 1711- 21.

24. Evora, P.R. und M.R. Simon, *Role of nitric oxide production in anaphylaxis and its relevance for the treatment of anaphylactic hypotension with methylene blue*. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, 2007. **99**(4): p. 306-13.
25. Stawicki, S.P., et al., *Methylenblau und Vasoplegie: wer, wann und wie?* Mini-Reviews in der medizinischen Chemie, 2008. **8**(5): p. 472-90.
26. Han, N., et al., *Intra-operative Identifizierung der Nebenschilddrüse mit Methylenblau in der Nebenschilddrüsenchirurgie*. *American Surgeon*, 2007. **73**(8): p. 820-3.
27. Kwok, E.S. und D. Howes, *Use of methylene blue in sepsis: a systematic review*. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2006. **21**(6): p. 359-63.
28. Shanmugam, G., *Vasoplegisches Syndrom - die Rolle von Methylenblau*. *Europäische Zeitschrift für Herz- und Thoraxchirurgie*, 2005. **28**(5): p. 705-10.
29. Aeschlimann, C., T. Cerny, and A. Kupfer, *Inhibition of (mono)amine oxidase activity and prevention of ifosfamide encephalopathy by methylene blue*. *Metabolismus und Disposition von Arzneimitteln: Der biologische Verbleib von Chemikalien*, 1996. **24**(12): p. 1336-9.
30. deHoll, J.D., et al., *Alternative Ansätze für die Behandlung von Priapismus*. *Internationale Zeitschrift für Impotenzforschung*, 1998. **10**(1): p. 11-4.
31. Wischik, C.M., et al., *Tau-Aggregationsinhibitor (TAI) Therapie mit remberTM stoppt das Fortschreiten der Krankheit bei leichter und mittelschwerer Alzheimer-Krankheit über 50 Wochen*. *Alzheimer & Demenz: Die Zeitschrift der Alzheimer-Gesellschaft*, 2008. **4**: p. T167.
32. Alda, M., *Methylenblau bei Restsymptomen und kognitiver Dysfunktion bei bipolarer Störung: Ergebnisse einer Doppelblindstudie*. 2011.
33. Repici, A., et al., *Methylenblau MMX[®] Tabletten für die Chromoendoskopie. Sicherheit, Verträglichkeit und Bioverfügbarkeit bei gesunden Freiwilligen*. *Contemporary Clinical Trials*, 2011. **33**: p. 260-267.
34. Kidd, S.A., et al., *Fötaler Tod nach Exposition gegenüber Methylenblau-Farbstoff während einer Fruchtwasseruntersuchung in der Mitte des Trimesters bei einer Zwillingschwangerschaft*. *Pränatale Diagnostik*, 1996. **16**(1): p. 39- 47.
35. Kidd, S.A., et al., *A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy*. *Pädiatrische und perinatale Epidemiologie*, 1997. **11**(2): p. 200-13.
36. Cragan, A., *Teratogen Update: Methylenblau*. *Teratologie*, 1999. **60**: p. 42-48.
37. Dinger, J., et al., *Jejunalatresie im Zusammenhang mit der Verwendung von Toluidinblau bei der genetischen Fruchtwasseruntersuchung bei Zwillingen*. *Zeitschrift für Perinatale Medizin*, 2003. **31**(3): p. 266-8.
38. Petzer, A., et al., *Azure B, ein Metabolit von Methylenblau, ist ein hochwirksamer, reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011.
39. Walter-Sack, I., et al., *High absolute bioavailability of methylene blue given as an aqueous oral formulation*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2009. **65**(2): p. 179-89.
40. Burhenne, J., et al., *Quantifizierung des kationischen Malariamittels Methylenblau in verschiedenen humanbiologischen Matrices mittels Kationenaustauschchromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie*. *Zeitschrift für Chromatographie. B, Biomedizinische Wissenschaften und Anwendungen*, 2008. **863**(2): p. 273-82.
41. Mayer, B., F. Brunner, and K. Schmidt, *Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue*. *Biochemische Pharmakologie*, 1993. **45**(2): p. 367-74.
42. Megson, I.L. und M.R. Miller, *NO und sGC-stimulierende NO-Donatoren*. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(191): S. 247-76.
43. Matsuda, N.M., M.C. Lemos, und R.L. Feitosa, Jr., *The effect of guanylate cyclase inhibitors on non-adrenergic and non-cholinergic neurogenic relaxations of the South American opossum lower esophageal sphincter*. *Grundlegende und klinische Pharmakologie*, 2008. **22**(3): p. 299-304.

44. Gruetter, C.A., P.J. Kadowitz, und L.J. Ignarro, *Methylenblau hemmt die koronare Arterienentspannung und die Aktivierung der Guanylatzyklase durch Nitroglycerin, Natriumnitrit und Amylnitrit*. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 1981. **59**(2): p. 150-6.
45. Callaway, N.L., et al., *Methylenblau verbessert den oxidativen Stoffwechsel des Gehirns und die Gedächtnisleistung bei Ratten*. Pharmakologie, Biochemie und Verhaltenskunde, 2004. **77**(1): p. 175-81.
46. Riha, P.D., et al., *Memory facilitation by methylene blue: dose-dependent effect on behavior and brain oxygen consumption*. Europäische Zeitschrift für Pharmakologie, 2005. **511**(2-3): p. 151-8.
47. Wrubel, K.M., et al., *Methylenblau erleichtert die Auslöschung von Angst in einem Tiermodell der Anfälligkeit für erlernte Hilflosigkeit*. Neurobiologie des Lernens und des Gedächtnisses, 2007. **87**(2): p. 209-17.
48. Miclescu, A., et al., *Methylenblau schützt die kortikale Blut-Hirn-Schranke vor Ischämie/Reperfusion-induzierten Störungen*. Crit Care Med, 2010.
49. Medina, D.X., A. Caccamo, und S. Oddo, *Methylenblau reduziert Abeta-Spiegel und rettet frühe kognitive Defizite durch Erhöhung der Proteasom-Aktivität*. Brain Pathol, 2010.
50. Pfaffendorf, M., et al., *The interaction between methylene blue and the cholinergic system*. Britische Zeitschrift für Pharmakologie, 1997. **122**(1): p. 95-8.
51. Deiana, S., et al., *Methylthioniniumchlorid versus Rivastigmin und ihre gleichzeitige Verabreichung zur Umkehrung von Scopolamin-induzierten kognitiven Defiziten in einem pharmakologischen Mausmodell der Alzheimer-Krankheit*. Alzheimer & Demenz: Die Zeitschrift der Alzheimer-Gesellschaft, 2008. **4**: p. Suppl 1 T499.
52. Youdim, M.B., D. Edmondson, und K.F. Tipton, *Das therapeutische Potenzial von Monoaminoxidase-Hemmern*. Nature Reviews. Neuroscience, 2006. **7**(4): p. 295- 309.
53. Youdim, M.B. und Y.S. Bakhle, *Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness*. Britische Zeitschrift für Pharmakologie, 2006. **147** Suppl 1: S. S287-96.
54. Peter, C., et al., *Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue*. Europäische Zeitschrift für klinische Pharmakologie, 2000. **56**(3): p. 247-50.
55. Rengelshausen, J., et al., *Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria*. Europäische Zeitschrift für Klinische Pharmakologie, 2004. **60**(10): p. 709-15.
56. DiSanto, A.R. und J.G. Wagner, *Pharmakokinetik von hoch ionisierten Arzneimitteln. 3. Methylenblau - Blutspiegel beim Hund und Gewebespiegel bei der Ratte nach intravenöser Verabreichung*. Zeitschrift für pharmazeutische Wissenschaften, 1972. **61**(7): p. 1090-4.
57. DiSanto, A.R. und J.G. Wagner, *Pharmakokinetik von hochionisierten Arzneimitteln. I. Methylenblau - Vollblut-, Urin- und Gewebeuntersuchungen*. Zeitschrift für Pharmazeutische Wissenschaften, 1972. **61**(4): p. 598-602.
58. Riedel, W. und G. Maulik, *Fieber: eine integrierte Reaktion des zentralen Nervensystems auf oxidativen Stress*. Molekulare und zelluläre Biochemie, 1999. **196**(1-2): p. 125-32.
59. Martindale, S.J. und J.C. Stedeford, *Neurologische Folgeerscheinungen nach Methylenblau-Injektion bei Parathyreoidektomie*. Anaesthesia, 2003. **58**(10): p. 1041-2.
60. Rosenbaum, H. *Januar 2006 Fall des Monats*.
<http://medical.mhaus.org/index.cfm/fuseaction/Content.Display/PagePK/CaseOfTheMonth2.cfm>
(Zugriff im März 2009), 2006 [zitiert im August 2008]; Verfügbar unter:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12969068.

61. Mathew, S., L. Linhartova, und G. Raghuraman, *Hyperpyrexie und verlängerte postoperative Desorientierung nach Methylenblau-Infusion während einer Parathyreoidektomie*. *Anaesthesia*, 2006. **61**(6): p. 580-3.
62. Wegener, G., V. Volke und R. Rosenberg, *Endogenes Stickstoffmonoxid senkt den Serotonin- und Dopaminspiegel im Hippocampus in vivo*. *Br J Pharmacol*, 2000. **130**(3): p. 575-80.
63. Oxenkrug, G.F. und P.J. Requisite, *Melatonin und Jetlag-Syndrom: Experimentelles Modell und klinische Auswirkungen*. *CNS spectrums*, 2003. **8**(2): p. 139- 48.
64. Lerch, S., et al., *Zerebrale Bildung von S-Carboxymethylcystein in situ nach Verabreichung von Ifofamid an Mäuse: ein weiterer Hinweis auf den Mechanismus der Ifofamid-Enzephalopathie*. *Toxicol Lett*, 2006. **161**(3): p. 188-94.
65. Lawrence, K.R., M. Adra, und P.K. Gillman, *Serotonin-Toxizität im Zusammenhang mit der Verwendung von Linezolid: Eine Überprüfung der Daten nach der Vermarktung*. *Klinische Infektionskrankheiten*, 2006. **42**: p. 1578-83.
66. Gillman, P.K., *Linezolid und Serotonin-Toxizität*. *Klinische Infektionskrankheiten*, 2003. **37**: p. 1274-5.
67. Gillman, P.K., *Toxidrome verstehen: Serotonin-Toxizität. Ein Kommentar zu Montanes-Rada et al.* *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2005. **25**: p. 625- 626.
68. Gillman, P.K., *Serotonin-Syndrom: Geschichte und Risiko*. *Grundlegende und klinische Pharmakologie*, 1998. **12**(5): p. 482-491.
69. Eberhart, L.H., et al., *Independent risk factors for postoperative shivering*. *Anästhesie und Analgesie*, 2005. **101**(6): p. 1849-57.
70. Zhu, M., et al., *Zur Rolle der Anästhesie für die Differenz zwischen Körper- und Hirntemperatur bei Ratten*. *Zeitschrift für Thermische Biologie*, 2004. **29**(7-8): p. 599-603.
71. Michenfelder, J., *Anästhesie und das Gehirn: Clinical, Functional, and Vascular Correlates*. 1988, New York, NY: Churchill Livingstone.
72. Crane, P.D., et al., *Dosisabhängige Reduktion der Glukoseverwertung durch Pentobarbital im Rattenhirn*. *Stroke*, 1978. **9**(1): p. 12-8.
73. Wass, C.T., et al., *Anästhesietechnik beeinflusst die Gehirntemperatur während eines kardiopulmonalen Bypasses bei Hunden*. *Annals of Thoracic Surgery*, 1998. **65**(2): p. 454- 60.
74. Erickson, K.M. und W.L. Lanier, *Anästhesietechnik beeinflusst die Hirntemperatur, unabhängig von der Kerntemperatur, während einer Kraniotomie bei Katzen*. *Anästhesie und Analgesie*, 2003. **96**(5): p. 1460-6.
75. Kiyatkin, E.A. und P.L. Brown, *Brain and body temperature homeostasis during sodium pentobarbital anesthesia with and without body warming in rats*. *Physiologie und Verhalten*, 2005. **84**(4): p. 563-70.
76. Anon, *Methylenblau injizierbar in Kombination mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern - Assoziation mit Serotonin-Toxizität - Hinweis für Krankenhäuser*. *Health Canada*, 2011. **21**(2): S. 6. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2011/methylen_blau_bleu_nth-aah-eng.php.
77. Stanford, B.J. und S.C. Stanford, *Postoperatives Delirium als Hinweis auf eine unerwünschte Arzneimittelwechselwirkung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin?* *J Psychopharmacol*, 1999. **13**(3): p. 313-7.
78. Palmer, J.L., *Postoperatives Delirium als Hinweis auf eine unerwünschte Arzneimittelwechselwirkung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin?* *J Psychopharmacol*, 2000. **14**(2): p. 186-8.
79. Bach, K.K., et al., *Verlängerte postoperative Desorientierung nach Methylenblau-Infusion während einer Parathyreoidektomie*. *Anästhesie und Analgesie*, 2004. **99**(5): p. 1573-4.

80. Majithia, A. und M.P. Stearns, *Methylenblau-Toxizität nach Infusion zur Lokalisierung eines Nebenschilddrüsenadenoms*. J Laryngol Otol, 2006. **120**(2): p. 138-40.
81. Khan, M.A., A.P. North, and D.R. Chadwick, *Prolonged postoperative altered mental status after methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and review of the literature*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2007. **89**(2): p. W9-11.
82. Mihai, R., E.W. Mitchell, und J. Warwick, *Dosis-Wirkungs-Verhältnis und postoperative Verwirrung nach Methylenblau-Infusion während der Parathyreoidektomie*. Kanadische Zeitschrift für Anästhesie, 2007. **54**(1): p. 79-81.
83. Ng, B.K., et al., *Serotonin-Syndrom nach Methylenblau-Infusion während einer Parathyreoidektomie: ein Fallbericht und Literaturübersicht: [Syndrome serotoninergique suite a une perfusion de bleu de methylene pendant une parathyroidectomie : presentation de cas et analyse bibliographique]*. Canadian Journal of Anaesthesia, 2008. **55**(1): p. 36-41.
84. Shanmugam, G., et al., *Serotonin-Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen*. Interaktive kardiovaskuläre und thorakale Chirurgie, 2008. **7**: p. 656-7.
85. Khavandi, A., J. Whitaker und H. Gonna, *Serotonin-Toxizität, ausgelöst durch die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Methylenblau*. Medical Journal of Australia, 2008. **189**(9): p. 534-5.
86. Rowley, M., et al., *Methylenblau-assoziiertes Serotonin-Syndrom: Eine "grüne" Enzephalopathie nach Parathyreoidektomie*. Neurocrit Care, 2009. **11**: p. 88-93.
87. Patel, A.S., et al., *Adverse neurologic effect of methylene blue used during parathyroidectomy*. Kopf und Hals, 2006. **28**(6): p. 567-8.
88. Karr, A., "Les Guelphes". 1849.
89. Siebert, C., S. Kroeber, und N. Lutter, *Verlängerte postoperative Desorientierung nach Methylenblau-Infusion während der Parathyreoidektomie*. Anästhesie und Analgesie, 2005. **101**(2): p. 608-9; Autor Antwort 609.
90. Howard, R. und K. Bach, *Prolonged postoperative disorientation after methylene blue infusion during parathyroidectomy*. Anästhesie und Analgesie, 2005. **101**(2): p. 609.
91. Gillman, P.K., *Monoaminoxidase-Hemmer, Opioid-Analgetika und Serotonin-Toxizität*. Britische Zeitschrift für Anästhesie, 2005. **95**(4): p. 434-441.
92. Bergenfelz, A.O., et al., *Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery*. Langenbecks Arch Surg, 2009. **394**(5): p. 761-4.