

# Methylenblåts mange liv

*Det syntetiske farvestof methylenblåt har spillet en vigtig rolle i medicinforskningen gennem tiden – først som behandling mod malaria, siden i en bearbejdet udgave til behandling af skizofrene. Nu dukker det endnu engang op i lægemiddelforskningen i kampen mod Alzheimers og ikke mindst multiresistente bakterier.*

Af Lars Onslev

Methylenblåt er et af de mange syntetiske farvestoffer som den tyske farveindustri og især BASF (Badische Anilin- und Soda-Fabrik) udviklede i 1870'erne. Når man interesserede sig meget for farvernes kemiske struktur, var det især fordi patentet på sådanne farvestoffer kunne være mange penge værd. Derfor analyserede man altid deres grundstruktur og sidegrene nøje for at få patenteret stofferne korrekt.

Produktionen af methylenblåt blev patenteret af Heinrich Caro i 1876. Den kemiske grundstruktur, kaldet phenothiazin, blev fastlagt i 1883 af August Bernthsen (1855-1931).

De syntetiske farvestoffer kom 10 år senere til at spille en meget vigtig rolle for den tyske medicinalindustri, da det viste sig at en række af farvestofferne kunne bruges til at skelne bakterier og reagerede på forskellige vævs-typer ved at farve dem. I første



Foto: Amanda Slater

*Hvem husker ikke den flotte blå frave fra kemitimerne?*

omgang var der tale om brug til laboratorieteknikker, men den tyske nobelpristager Paul Ehrlich tænkte lidt længere, da han indså, at farvestofferne faktisk gik i kemisk forbindelse med vævet og bakterierne. Ideen var, at man kunne bearbejde farvestofferne og finde udgaver af dem, der specifikt bandt sig til bakterierne og dræbte dem.

På den måde bliver Ehrlichs forskning et afgørende bidrag i den gryende ny sygdomsopfattelse, hvor få uspecifikke sygdomme bliver til tusindvis af veldefinerede sygdomme, der kan påvises og behandles mere effektivt gennem forskning i specifikke behandlingsformer – som f.eks. sukkersyge, der kan behandles med insulin.

## **Methylenblåt mod malaria**

I 1891 kunne Ehrlich publicere en artikel om et succesfuldt forhandlingsforløb på to malariapatienter, der havde fået timebaserede doser af methylen-

blåt i 8-10 dage. Det virkede i doser, der ikke skabte nyreproblemer. Herefter blev methylenblåt brugt mod malaria med skiftende succes. Nogle patienter blev symptomfri i løbet af dage, mens andre ikke mærkede nogen effekt overhovedet.

Methylenblåt blev også brugt mod malaria hos soldater under 2. verdenskrig. Da stoffet farver urin blåt blev »EVEN at the loo we see, we pee, navy blue« en ofte anvendt frase af de engelske soldater.

I 1990'erne fik det endnu en renæssance som malariamiddel. Selvom det ikke er helt så effektivt som kinin, så er det en meget billig og tilgængelig behandlingsform for mildere tilfælde af malaria. Der er de seneste år lavet en del forsøg med methylenblåt i Afrika. Desværre er prisen på methylenblåt som råstof 50-doblet de seneste 10 år, hvilket har vanskeliggjort projekterne og udbredelsen noget.

### Påvirker nerveceller

Men methylenblåt gemte flere overraskelser. Ehrlich opdagede i begyndelsen af 1890'erne, at methylenblåt reagerede på frøers og dermed formentlig også menneskers nerveceller. Den opdagelse affødte en del forskning ud fra en tese om, at det kunne bruges i forbindelse med såkaldte nervelidelser. I 1899 kunne italieneren Pietro Bodoni fremlægge en rapport om methylenblåts beroligende virkning på ophidsede psykiatriske patienter. I samme rapport bemærkede han, at stoffet tilsyneladende havde en effekt på patienter med personlighedsforstyrrelser.

Bodonis forskning går dog meget hurtigt i den psykiatriske glemmebog. Sandsynligvis fordi man på samme tid udviklede en anden medicingruppe kaldet barbiturater, hvis søvnfremkaldende og sløvende virkning var langt mere effektiv i datidens behandling. Grundtanken var, at det eneste man reelt kunne gøre for patienterne var at bedøve dem, så de ikke var til fare for sig selv og andre. Der skulle således gå 50 år inden synet på patienterne ændrede sig for alvor og gjorde det

## Barberen i Lyon

En angivelig sand og illustrativ historie om chlorpromazins virkning handler om en fransk barber, der i flere år havde været indlagt med en kronisk psykose. Barberen lå helt passiv og ubevægelig i sin seng og reagerede slet ikke på sine omgivelser. Da han fik den første dosis chlorpromazin vågnede han op, og kom permanent ud af sin bedøvede tilstand.

Han fortalte den tilstedeværende læge, at han udmærket vidste, hvor han var, og at han straks ønskede at vende hjem for at genoptage sit arbejde og være sammen med familien.

Lægen udfordrede ham: Hvis han kunne udføre en fejlfri barbering på ham, så kunne de snakke om det.

Barbergrej og sæbe blev hurtigt fremskaffet, og efter en perfekt barbering kunne en formentlig let-



tet læge sende barberen hjem til Lyon.

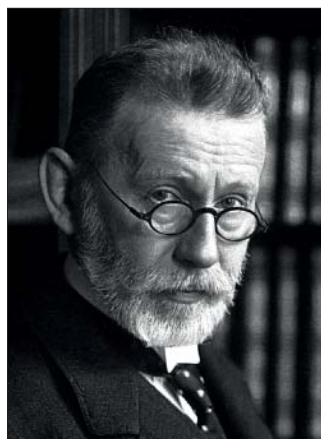
Lægemedlet chlorpromazin – solgt under navnet Thorazin som billedet er en annonce for – gjorde det muligt at behandle

psykiatriske patienter i stedet for blot at bedøve dem. Det skabte i begyndelsen af 1950'erne en meget stor optimisme mht. muligheden for at helbrede psykiatriske lidelser med medicin.

muligt at tro på virkningsfulde behandlingsformer.

### Fra mis- til behandling inden for psykiatrien

Når vi taler om den psykiatriske behandling indtil midten af det 20. århundrede, fremstiller vi den ofte som en kulsort historie. En psykiatrisk mørk middelalder, hvor det er mere nærliggende at tale om *mis*-handling end *be*-handling af uvillige og bedø-



*Den tyske læge og bakteriolog Paul Paul Ehrlich (1854-1915) er bl.a. kendt for at have udviklet legemidlet salvarsan, som var det første lægemiddel i verden rettet mod et specifikt patogen – nemlig bakterien Treponema pallidum, der forårsager syfilis. Han modtog Nobelprisen i medicin i 1908.*

vede patienter. Det er naturligvis langt fra så enkelt, men det er unægteligt noget af et rædselskabinet af behandlingsformer, der blev anvendt: Insulinchok, lobotomi (det hvide snit) og voldsomme elektrochok.

Phenothiazin vendte op og ned på det billede. Der var ikke tale om en målrettet forskning, men en kombination af tilfældigheder og opmærksomme læger.

I 1940'erne brugte den franske militærlæge Henri Laborit en bearbejdet udgave af methylenblåt, prometazin, for at forhindre allergiske reaktioner under kirurgiske indgreb. Han bemærkede, at mange af patienterne, der naturligt nok var ængstelige, blev forbavsende afslappede og samarbejdsvillige. Laborit og mange af hans kolleger begyndte med det samme at eksperimentere med stoffet og bruge det i psykiatrisk øjemed.

Der gik ikke lang tid før man arbejdede med en forstærket udgave af stoffet, chlorpromazin. Egentlig var ideen, at chlorpromazin kunne berolige patienterne så meget, at de var modtagelige for samtalerapi uden at de var så bedøvede, at det var nyttesløst. Men man opdagede hurtigt, at behandlingen også fjernede en stor del af patienternes vrangforestillinger og hallucinationer.

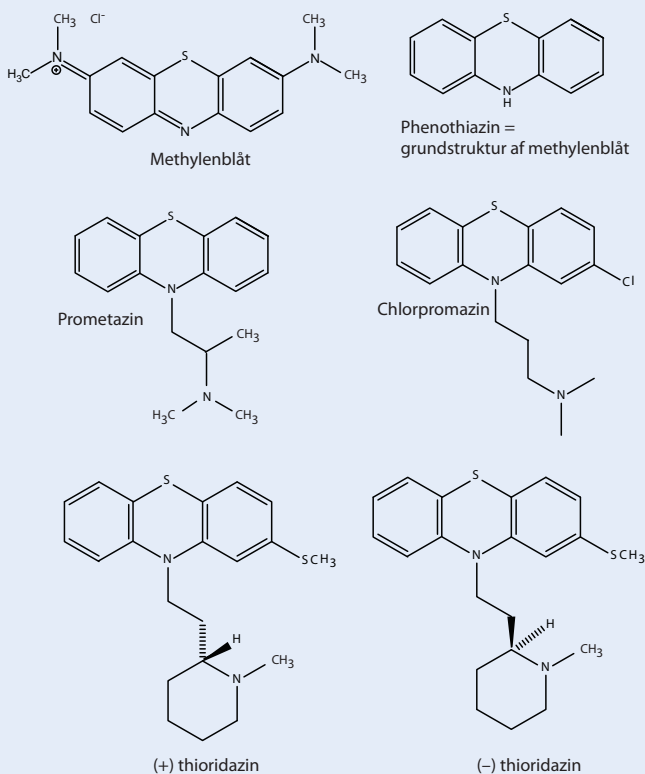
Det der kun var et meget spinkelt, men gryende håb i begyndelsen af 1950'erne; at man kunne behandle psykiatriske patienter, og ikke bare bedøve dem, blev med ét en meget realistisk mulighed. Med chlorpromazin havde man en medicinsk behandling, der gjorde det muligt for lægerne at legitimere deres arbejde med at "helbrede" patienterne ved at skabe et realistisk medicinsk udgangspunkt.

### Renæssance for methylenblåt

Det kan være svært at sætte sig ind i den optimisme chlorpromazin skabte (se boks). Men udover en helt væsentlig tro på, at nu kunne man gøre noget konkret, så bevirkede det faktisk, at mennesker, der havde været indlagt i mange år, kunne udskrives og føre næsten helt normale liv. Dertil kommer en meget stor optimisme i forbindelse med den fremtidige forskning, der førte til udviklingen af mange nye afledte former af phenothiazin.

Chlorpromazin mistede dog noget af sin glans sidst i 60'erne. Det skyldtes især bivirkningerne hos nogle patienter. Allerede et par år efter det blev markedsført, blev der udviklet en flydende udgave. Det var fordi patienterne var begyndt at

# Methylenblåts kemiske struktur



Figuren viser strukturformler for methylenblåt og en række stoffer, der senere er afledt af methylenblåts grundstruktur. Formlen for methylenblåt skrives også  $C_{16}H_{18}ClN_3S$ , og dets navn som lægemiddelstof er methylthioniniumchlorid. Methylenblåt er som forbindelse et salt, hvor en chloridion holdes sammen med det øvrige molekyle via en ionbinding. I polære opløsningsmidler som f.eks. vand, vil molekylet derfor opløses i en positivt ladet ion og en anion (chloridionen). På strukturformlen ses dette ved, at der står en chloridion for sig selv, og at der angives et "+" ved et nitrogenatom.

Grundstrukturen i methylenblåt kaldes phenothiazin, og består af treleddet ringsystem. Dette ringsystem er blevet grundstammen i mange forskellige typer lægemidler mod psykiske sygdomme, som vi kalder for tricykliske antidepressiver. Grundstammen går igen i disse lægemidler, mens sidekæderne er forskellige.

Figuren viser promethazin, som den franske militærlæge Laborit opdagede havde psykiatrisk effekt, og en senere udvikling: chlorpromazin (som blev anvendt mod skizofreni).

Nederst ses de to spejlbilledeformer af thioridazin, som er udgangspunktet for stoffet JEK47, som er udviklet af Jette E. Kristiansen i bestræbelserne på at finde nye måder at skabe antibiotika på. Det er lykkedes at fjerne mange af bivirkningerne ved stoffet ved at fokusere på (-)Thioridazin.

spytte pillerne ud. 5 år senere kunne man sprøjte stoffet ind med kanyle, hvis patienterne slet ikke ville tage medicinen. Dermed blev den drøm om større frihed til de psykiatriske patienter

ter i hvert fald til en vis grad dementeret.

I visse kredse begyndte man sågar at tale om "kemisk lobotomi". Nyere præparater med færre bivirkninger kom på mar-

kedet, men chlorpromazin bliver faktisk stadig brugt som en vigtig del af behandlingen af skizofreni.

Grundformen af methylenblåt – dvs. phenothiazin – har de sidste 20 år oplevet en vaskeægte renæssance, som ikke kun omfatter de allerede nævnte malariaprojekter. Det skabte således en del opsigt, da tilsyneladende succesfulde kliniske studier pegede på, at methylenblåt kunne forsinke fremskridningen af Alzheimers. Resultaterne blev fremlagt på en konference i Chicago i 2008. Der er her fire år senere bestemt ikke enighed om resultaterne, men rationalet er, at methylenblåt fungerer som antioxidant, hvilket vil sige, at det modvirker effekten af frie oxygenradikaler (dvs. oxygenatomer med uparrede elektroner i deres yderste skal). Man mener, at sådanne oxidative skader spiller en vis rolle for udviklingen af Alzheimers.

Men skal methylenblåt have endnu en storhedstid, så er det måske på baggrund af spændende dansk forskning.

## Dansk forsker med gåpåmod

Herhjemme har læge og mikrobiolog Jette Elisabeth Kristiansen gennem 30 år arbejdet med phenothiazin. Denne gang handler det ikke om malaria eller skizofreni, men om antibiotika og kampen mod resistente bakterier.

Jette Kristiansens forskning er bemærkelsesværdig ved en stor stædighed og en tro på, at phenothiazin i kombination med almindelig antibiotika faktisk er et nyt og meget potent våben i kampen mod resistente bakterier. Hun har mere end én gang fået at vide, at det ikke kunne lade sig gøre. En del af indvendingerne har paradoksalt nok været begrundet i den udvikling, som for alvor startede med Ehrlich: én sygdom, én medicin. Chlorpromazin var en behandling mod skizofreni og ikke mod bakterier, basta. Da den forhindring var ryddet af vejen mødtes hun af en ny, men denne gang meget relevant indvending. De mængder, der

skulle til, for at det virkede, var for giftige. Bivirkningerne ville være alt for voldsomme og livsfarlige.

Det siger en del om Jette Kristiansens gåpåmod, at hun til trods herfor valgte at arbejde netop med stoffet thioridazin, som er en af de mere kontroversielle udgaver af phenothiazinerne. Medicinalfirmaet Novartis trak således thioridazin tilbage fra markedet i 2005 på grund af for mange og alvorlige bivirkninger. Hun kunne nok have valgt en anden og mindre giftig version, og stadig opnået resultater, men potentialet var størst med dette stof, og det var, hvad der talte. Det drejede sig "bare" om at gøre thioridazin mindre giftigt.

## Multiresistente bakterier gøres sårbare

Udover at det er et potent stof, så er thioridazin en såkaldt racemat. Det vil sige, at der er tale om en 50/50 blanding af molekyler, der er præcise spejlbilleder af hinanden. Meget groft sagt så knyttede bivirkningerne sig især til den ene spejlbilledeform af molekylerne. Den del, der gjorde midlet effektivt i behandlingen af psykiatriske lidelser. Men den anden form er faktisk ligeså effektiv mod resistente bakterier, og har ikke den samme grumme bivirkningsprofil.

Sammen med kemikeren Jørn B. Christensen fra Københavns Universitet er det på den baggrund lykkedes at lave en modificeret udgave af thioridazin, der har gjort det muligt at anvende det på både dyr og mennesker, der er alvorligt syge pga. multiresistente bakterier.

Jette Kristiansen fik sammen med kollegerne ph.d og dr. Oliver Hendricks og Jørn B. Christensen, patent på midlet JEK47 i 2011, og de første forsøg er allerede i gang.

Grundideen bag JEK47 er, at det i en vis forstand gør bakterier med multiresistens modtagelige og sårbare over for antibiotika igen. Resistens skyldes flere forhold, men en af de væsentlige, er at resistente bakterier har udviklet en evne til at

pumpe antibiotikum ud af cellen så hurtigt, at de ikke når at tage alvorlig skade af giften. Det gør de ved hjælp af en såkaldt effluxpumpe, der er en del af bakteriecellen. JEK47 hæmmer bakteriecellernes effluxpumpers evne så meget, at de gør antibiotika langt mere effektive. Derudover tyder noget på, at stoffet også blødgør cellemembranen i et vist omfang og hæmmer giftige enzymproduktioner og udpumpningen af disse.

### Nyt middel kan snart komme i brug

De samme mekanismer, der ligger bag JEK47, kan også vise sig brugbare i forskellige former for kemoterapeutisk behandling, og måske kan chlorpromazin komme til at spille en rolle igen. Denne gang i kampen mod brystkræft. I et interessant studie fra 2009 foretaget på Memphys, Center for Biomembranphysik på Syddansk Universitet, har Ole G. Mouritsen og kolleger påvist, at brugen af chlorpromazin forstærker effekten af tamoxifen – et meget anvendt middel i behandlingen af brystkræft – i celler, der ellers udviser resistens. Resistens er et stort problem i forbindelse med anvendelse af tamoxifen.

Normalt tager det mange år før et nyt lægemiddel er igennem alle kliniske faser. Men da chlorpromazin og thioridazin er velkendte og afprøvede stoffer, er der faktisk et realistisk håb om, at JEK47 kan komme i brug i løbet af et par år. Da de fleste af patenterne i den forbindelse for længst er udløbet, kan det oven i købet vise sig at blive en meget billig behandlingsform.

Og det haster også. Der er ingen af os, der ved, hvornår de sidste typer af antibiotika bliver ineffektive, og selvom vi bruger mange penge på at overvåge brugen af antibiotika og resistensudviklingen, så er nye lægemidler nok en mere sikker vej i fremtiden. Derfor bliver det spændende at følge udviklingen af JEK47. Forhåbentlig bliver det endnu et farverigt kapitel i den historie, der begyndte med methylenblåt. ■

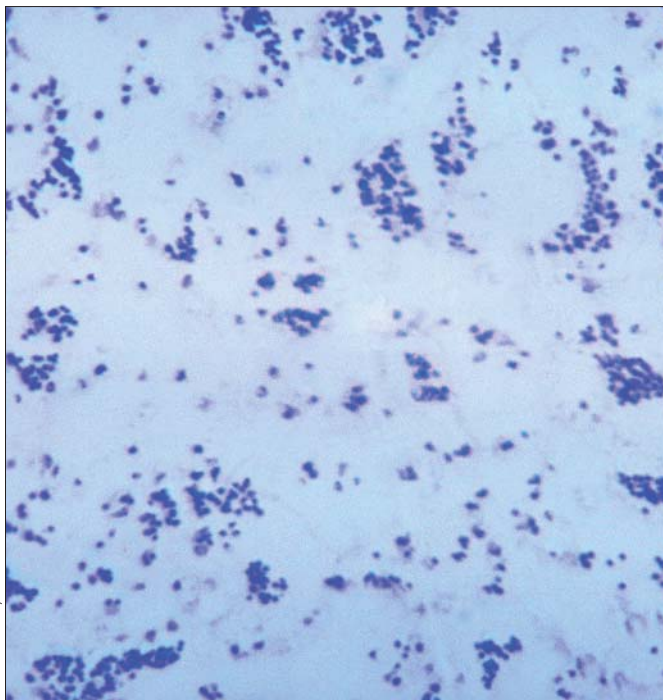


Foto: CDC / Dr. P. B. Smith

Methylenblåt bruges ofte som farvestof til at fremhæve f.eks. bakterier eller væv. Billedet viser en stamme af bakterien *Francisella tularensis*, der er farvet med methylenblåt. *F. tularensis* kan forårsage sygdommen tularemie (harepest), og regnes som et potentielt biologisk våben, da den er meget smitsom.

## Tidslinje

- 1876 – Methylenblåt bliver syntetiseret af Heinrich Caro
- 1883 – Phenothiazin bliver syntetiseret af August Bernthsen på baggrund af methylenblåts grundstruktur
- 1891 – Paul Guttman og Paul Ehrlich farver malariparasitter med methylenblåt og anvender det med succes som behandling mod malaria
- 1899 – Pietro Bodoni udgiver en artikel om phenothiazins beroligende virkning på psykiatriske patienter og noterer sig, at det også har en positiv effekt på deres hallucinationer
- 1940 – Prometazin som bedøvende middel under operationer. Også brugt effektivt mod ringorm, midlet fik det meget lidt delikate øgenavn "ormechokolade"
- 1951 – Rhone-Poulenc laboratorierne udvikler den første udgave af chlorpromazin
- 1954 – Chlorpromazin skaber en veritabel revolution i den psykiatriske behandling og muliggør en helt ny og effektiv behandling af skizofrene og bipolare patienter.
- 1998 – Den senere nobelpristager Stanley Prusiner bruger chlorpromazin som en del af behandlingen mod Creutzfeldt-Jacobs syndrom
- 2008 – Methylenblåt (Rember) fremhæves som et vigtigt middel mod Alzheimers på en konference i Chicago
- 2010 – Methylenblåt viser en vis effekt i behandlingen af bipolare lidelser – fase 3 forsøg påbegyndes
- 2011 – Jette Kristiansen udtager sammen med kollegerne Oliver Hendricks og Leonard Amarel patent på JEK 47 – en modificeret udgave af phenothiazin og et meget potent middel mod resistente bakterier

### Om forfatteren



Lars Onslev arbejder som forskningsformidler på Memphys, Center for Biomembranphysik, Syddansk Universitet  
onslev@sdu.dk



Læge Jette E. Kristiansen har i mere end 30 år arbejdet med phenothiazin – grundstrukturen af methylenblåt – og har nu fået patent på et stof, der i kombination med antibiotika er lovende som potent middel i kampen mod multiresistente bakterier.

### Videre læsning:

Simon Garfield: "Mauve: How One Man Invented a Colour That Changed the World",

David Healy: "The Creation of Psychopharmacology", Harvard University Press; 2002

Sebastian Amyes: "Magic Bullets, Lost Horizons – The rise and fall of antibiotics", Taylor and Francis; 2001

### Korte artikler:

R. Heiner Schirmer et al.: "Lest we forget you – methylene blue . . ." ([www.mpasmb-hamburg.mpg.de/mand-pdf/Schirmer\\_Man-delkow\\_2011\\_Neurobiol-Aging\\_MethyleneBlue.pdf](http://www.mpasmb-hamburg.mpg.de/mand-pdf/Schirmer_Man-delkow_2011_Neurobiol-Aging_MethyleneBlue.pdf))

Jette E. Kristiansen: "Dyes, antipsychotic drugs, and antimicrobial activity. Fragments of a development, with special reference to the influence of Paul Ehrlich" ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2651032](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2651032)).