

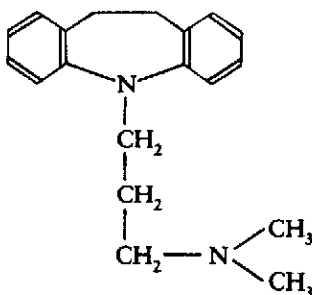
Imipramin

Synonyma:

Imipraminium; Imizine; 5(3-Dimethylamino-propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f) azepin; 10,11-Dihydro-5-(3-(dimethylamino)propyl)-5H-dibenz(b,f) azepin; N-(r-Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl

Chemische Formel:

$C_{19}H_{24}N_2$



Beschaffenheit:

Kristallines Pulver, weiß oder leicht gelblich, fast geruchlos; Schmelzpunkt 170–174° C; löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform und Aceton, nicht löslich in Äther; die 10%ige Lösung in Wasser hat einen pH-Wert von 4,2–5,2; Imipramin absorbiert Feuchtigkeit stark, es ist lichtgeschützt und in luftdichten Behältern zu lagern. Molekulargewicht: 280,40.

Verwendung:

Imipramin gehört zur Gruppe der trizyklischen Antidepressiva. Es findet Anwendung in der Therapie depressiver Verstimmungen reaktiver, neurotischer oder psychopathischer Natur.

Kontraindikationen: Gravidität (erstes Trimenon), Leberschäden, Harnverhaltung, Herzfehler, frischer Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie. Vorsicht bei Glaukom, Prostata-Hyperplasie und Obstipation.

Vorkommen:

Therapeutischer Dosisbereich: Erwachsene 1–8 Drg. zu 25 mg/die (= 25–200 mg/die), 1–8 Amp/die i.m., bei stationärer Behandlung 250–400 mg/die möglich; Kinder (8–12 Jahre) 2–5 Drg zu 10 mg/die (= 20–50 mg/die), Kinder (5–8 Jahre) 1–2 Drg zu 10 mg/die (= 10–20 mg/die)

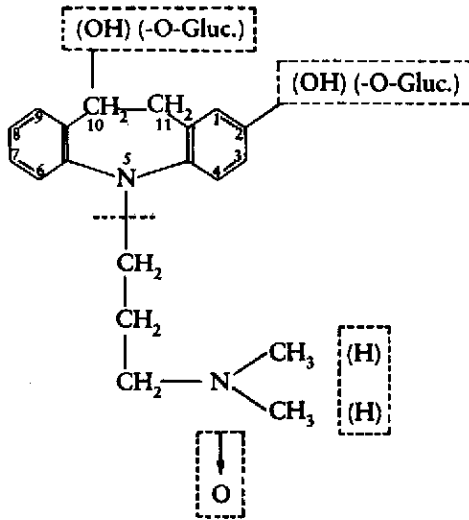
Tofranil (GEIGY) Dragees 10 mg, Dragees 25 mg, Ampullen 2 ml (25 mg), Sirup
Presamine (USA)

Pharmakokinetik:

Imipramin ist eine Base ($pK = 9,5$). Es wird nach p.o. Gabe vollständig und schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Plasmaspiegel sinkt sehr schnell ab, da der Stoff bevorzugt in Gehirn, Lunge, Herz, Milz und Nieren gebunden wird. Die systemische Bioverfügbarkeit variiert wegen eines first-pass-Metabolismus in der Leber zwischen 29 und 77 %. Maximale Plasmaspiegel treten in 1–2 h (bis 4 h) nach p.o. und 30–60 min nach i.m. Gabe auf. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 76–95 %.

Imipramin wird in der Leber extensiv metabolisiert.

Dabei wird das Molekül an verschiedenen Stellen verändert:



Der Abbau geschieht über die folgenden Wege:

N-Dimethylierung

Hydroxylierung zum Phenol in 2-Stellung

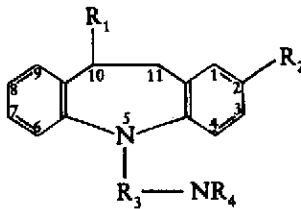
Hydroxylierung zum Alkohol in 10-Stellung

Glukuronidbildung mit der Phenol- und Alkoholgruppe

Abspaltung der Seitenkette

N-Oxid-Bildung in der Seitenkette

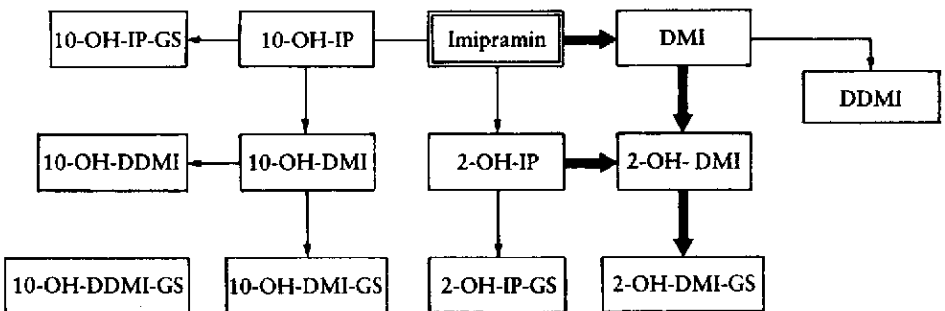
Im einzelnen entstehen die nachstehend genannten Metaboliten:



Abkürzung	Bezeichnung	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
IP	Imipramin	H	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃
DMI	Desmethyl-imipramin	H	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	H
DDMI	Desdesmethyl-imipramin	H	H	(CH ₂) ₃	H	H
IPNO	Imipramin-N-oxid	H	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃ →O
IDB	Iminodibenzyl	H	H	H	-	
2-OH-IP	2-Hydroxy-imipramin	H	OH	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃
2-OH-DMI	2-Hydroxy-desmethyl-imipramin	H	OH	(CH ₂) ₃	CH ₃	H
2-OH-DDMI	2-Hydroxy-desdesmethyl-imipramin	H	OH	(CH ₂) ₃	H	H
2-OH-IDB	2-Hydroxy-iminodibenzyl	H	OH	H	-	
10-OH-IP	10-Hydroxy-imipramin	OH	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃
10-OH-DMI	10-Hydroxy-desmethyl-imipramin	OH	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	H
10-OH-DDMI	10-Hydroxy-desdesmethyl-imipramin	OH	H	(CH ₂) ₃	H	H
2-OH-IP-GS ¹	2-Hydroxy-imipramin-glukuronid	H	O-GS	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃
2-OH-DMI-GS	2-Hydroxy-desmethyl-imipramin-glukuronid	H	O-GS	(CH ₂) ₃	CH ₃	H
2-OH-IDB-GS	2-Hydroxy-iminodibenzyl-glukuronid	H	O-GS	-	-	
10-OH-IP-GS	10-Hydroxy-imipramin-glukuronid	O-GS	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃
10-OH-DMI-GS	10-Hydroxy-desmethyl-imipramin-glukuronid	O-GS	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	H
10-OH-DDMI-GS	10-Hydroxy-desdesmethyl-imipramin-glukuronid	O-GS	H	(CH ₂) ₃	H	H

Desmethyl-Imipramin ist ein aktiver Metabolit. Sein Verhältnis zum Imipramin im Plasma schwankt zwischen 0,5–15. Die Unterschiede im Metabolismus und Plasmaspiegel sind genetisch bedingt.

Die wichtigsten Abbauewege verlaufen beim Menschen wie folgt:



(dicke Pfeile markieren den Hauptabbaueweg)

Etwa 40% einer Dosis erscheinen nach 24 h und 70% nach 72 h als inaktive Metaboliten im Urin, 1–3% unverändert. Ungefähr 20% werden über die Galle in den Faeces ausgeschieden.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 9–20 h (4–24 h).

Imipramin passiert die Placentaschranke.

Es verhindert die Aufnahme der Katecholamine in die sympathischen Nervenendungen und verstärkt dadurch die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin. Außer durch Katecholamine kann die Wirkung des Imipramin potenziert werden durch die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern, Alkohol, Thymoleptika, Amphetamin, Phenothiazinen, Ephedrin, Phenylephedrin, Pethidin, Meprobamat, Methylphenidat und Barbituraten.

Die Wirkung von Guanethidin und anderen Antihypertensiva kann verstärkt werden.

Toxizität:

Therap. Konzentrat. 0,008–0,08 mg/l

Tox. Konzentrat. 0,4–0,7 mg/l

Letale Konzentrat. 0,3–30 mg/l

Für Erwachsene sind Dosen unter 1000 mg nur in Ausnahmefällen letal, zwischen 1000 und 2000 mg bestehen relativ gute Überlebenschancen, bei Einnahme von mehr als 2000 mg ist die Gefahr eines tödlichen Ausgangs groß.

Für Kinder (1–3 Jahre) stellt die Dosis von 250 mg und für Kinder über drei Jahre die Dosis von 500 mg eine kritische Größe dar.

Bekannt niedrigste letale Vergiftungsdosen:

Erwachsene: 625 mg

Kinder: 240 mg

Kleinkinder: 100 mg (4 Dragees!!)

Bekannte höchste überlebte Vergiftungsdosen:

Erwachsene: 5375 mg

Kinder: 3000 mg

Kleinkinder: 1800 mg

Die DL_{50} beim Erwachsenen liegt etwa bei 2500 mg oder ca. 40 mg/kg KG p.o.

Dosis in mg Imipramin	Exitus in %
bis 249	0
250– 499	20
500– 749	50
750–1250	80

Aus diesen Angaben errechnet sich eine LD_1 von ca. 590 mg bzw. 40–50 mg/kg KG p.o.

Symptome:

Die ersten Vergiftungserscheinungen treten nach 0,5–2 h, bedingt durch die anticholinerge Wirkung, als neuromuskuläre Störungen auf. Nach etwa 4–6 h folgen kardiovaskuläre Komplikationen. Der Höhepunkt der Intoxikation ist – je nach Dosis – in 24–48 h (96 h) erreicht. Kardiologische Spätkomplikationen sind noch nach 6 Tagen möglich.

Ein sehr schwerer Vergiftungsfall läuft etwa folgendermaßen ab: Zuerst Anzeichen motorischer Störungen, verbunden mit Mundtrockenheit und Mydriasis, später auch Agitation. Nach einigen Stunden folgt zumeist ein Koma, dessen Tiefe von der eingenommenen Dosis abhängt und mit einer Beeinträchtigung der autonomen Funktionen einhergeht. Das klinische Bild ist häufig von Krämpfen und kardiovaskulären Störungen begleitet.

Häufiger auftretende Symptome:

Agitation, Ataxie, Somnolenz, Schlaf, Koma, erhöhter Muskeltonus, starre Mimik, Tremor; tonische, klonische, tonisch-klonische oder epileptiforme Krämpfe (besonders bei Kindern), arthetoide Bewegungen, generalisierte Zuckungen, Kopfschmerzen, erniedrigter oder erloschener Pupillen- bzw. Kornealreflex, allge-

meine Hyper- und Hyporeflexie, positiver Babinski, Atemstörungen, Cyanose; Herzrhythmusstörungen: Sinustachykardie, Vorhofflattern, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflattern, Repolarisationsstörungen: schwacher Puls, Blutdruckabfall, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Mydriasis, trockene Schleimhäute, Durstgefühl, Vomitus, Obstipation, paralytischer Ileus, Oligurie, Anurie, Wasserretention.

Gelegentlich auftretende Symptome:

Agressivität, Verwirrung, Halluzinationen, Parästhesien, Nausea, Vertigo, Opisthotonus, Trismus, Bradykardie, Artikulationsstörungen, Asialie, Amaurosis (reversibel), Visus- und Akkomodationsstörungen, Doppelbilder; Diarrhoe, morbilliformes Exanthem, Urticaria, generalisierter Pruritus, Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Leukopenie, Eosinophilie, Agranulocytose, Ikterus, Thrombosen der unteren Extremitäten, bei Prostatikern Miktionsbeschwerden.

Als zuverlässige Indikatoren der eingenommenen Dosis gelten:

Auftreten und Tiefe des Komas, Auftreten von epileptiformen Krämpfen; positiver Babinski; Kreislauf- und Atemstörungen.

Das Elektrokardiogramm ist durch eine Reihe von Befunden gekennzeichnet, die im wesentlichen auf Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen beruhen. Beim Kinde ist das EKG nach einer Einnahme von 200 mg und darüber immer verändert, beim Erwachsenen erst ab einer Dosis von etwa 1000 mg.

Die Häufigkeit der EKG-Störungen hängt von der eingenommenen Giftmenge ab: 1000–3000 mg: 60%; mehr als 3000 mg: 90%.

Im Elektroenzephalogramm finden sich nur relativ geringfügige Veränderungen atypischer Art, die in keinem Verhältnis zur Schwere des Vergiftungsbildes oder zur Prognose stehen.

Histopathologische Veränderungen finden sich in Leber, Niere, Lunge, Herz und Gehirn (Putamen, Claustrum, große Nervenzellen des Nucleus caudatus, Nucleus ruber, parasympathischer Kern des N. vagus, Okulomotorius Kerne, motorischer Trigeminuskern, Medulla oblongata, einige hypothalamische und thalamische Kerne, Teile der Formatio reticularis).

Bei Kombinationsvergiftungen werden mit Imipramin zusammen vorzugsweise Barbiturate und andere Psychopharmaka eingenommen. Bei diesen Mischintoxikationen bestimmt eventuell Imipramin in der Regel das Vergiftungsbild und den klinischen Verlauf.

Nachweis:

a) Schnelltest im Urin nach *Penny*: Kaliumbichromat 3,7 g; konz. Schwefelsäure 280 ml; Aqua dest. ad 500 ml; dazu gleiches Volumen Urin geben; bei pos. Reaktion: Blaufärbung des Gemisches.

b) UV-Absorption

c) Kolorimetrie

– Komplexbildung mit Methylorange (Herrmann)

– Bildung eines blauen Farbstoffes mit Hilfe von Oxydantien in saurer Lösung (Berti)

d) Chromatographie

– Papierchromatographie

– Dünnschicht-Chromatographie

– Gaschromatographie

e) Fluorimetrie

f) Bestimmung des im Organismus entstehenden Desmethylimipramin (Hammer); Umsetzung des sekundären Amins mit ^3H -Eisessig und Messung der Radioaktivität dieser Acetylverbindung.

Therapie:

Entgiftung:

Schnelle Entfernung der Noxe durch Gabe von Kohle-Pulvis und/oder Magenspülung, Gabe von Kohle, Natriumsulfat.

Zur Behandlung von Atemdepressionen können Freihaltung der Atemwege, endotracheale Intubation und künstliche Beatmung notwendig werden.

Als Antidot hat sich Physostigminsalicylat in intramuskulärer oder langsamer intravenöser Injektion bewährt: Einzeldosis wird individuell festgelegt, Richtwerte bei Erwachsenen ca. 2 mg, bei Kindern 0,5 mg, nach Bedarf mehrmals im Abstand von 20 Minuten wiederholen. (siehe auch Physostigmin-Test G 48).

Herz- und Kreislaufsystem: Beinhochlagerung, Volumenersatz, vasoaktive Stoffe

Kontraindikationen: Katecholamine:

Zur Behandlung der kardiotoxischen Wirkungen des Imipramin kann neben der Gabe des Antidots Physostigminalsicylat die Infusion von Natriumbikarbonat und Lidocain erforderlich werden.

Durch forcierte Diurese kann die Giftelimination nicht wesentlich beschleunigt werden. Der Wert der Hämodialyse bei Imipramin-Vergiftungen ist umstritten. Im Dialysat finden sich nur geringe Mengen des Stoffes. Andererseits ist bemerkenswert, daß alle dialysierten Patienten überlebten und es unter der Dialyse klinisch zu einer wesentlichen Besserung kam.

Überwachung:

Atmung, Herzaktion, Blutdruck, Temperatur, Pupillenreaktion, Nieren- und Blasenfunktion sind auch nach Eintritt der Besserung noch mehrere Tage zu überwachen, wobei daran zu denken ist, daß kardiale Spätkomplikationen auch nach 6 Tagen noch möglich sind.

Literatur:

- ALAJEM, N., ABAGLI, CH.: Severe imipramine poisoning in an infant *Amer. J. Dis. Child.* 103, 702 (1962)
- ALKALAY, D., VOLK, J., CARLSEN, S.: A sensitive method for the simultaneous determination in biological fluids of imipramine and desipramine or clomipramine and N-desmethylclomipramine by gas chromatography mass spectrometry. *Biomed. Mass Spec.* 6: 200-204, 1979.
- ASBACH, H. W., SEILER, B., MÖHRING, K., PETZENMAIER, N., SCHÜLER, H. W.: Erfahrungen mit der Hämodialyse bei Innoxikationen im Kindesalter *Wiss. Inform. Fresenius, Beiheft* 4, 103 (1975)
- ASBACH, H. W., MÖHRING, K., HOLZ, F., SCHÜLER, H. W., HERMANN, B., FAIGLE, J. W.: Haemodialysis in imipramine poisoning *Klin. Wschr.* 54, 83 (1976)
- ASBACH, H. W., HOLZ, F., MÖHRING, K., SCHÜLER, H. W.: Lipid haemodialysis versus charcoal haemoperfusion in imipramine poisoning. An in-vitro and in-vivo study *Clin. Toxicol.* 1977 (in press)
- ARNESON, G. A.: A near fatal case of imipramine overdose *Amer. J. Psychiat.* 117, 934 (1961)
- BAILEY, D. N., JATLOW, P. I.: Gas-chromatographic analysis of therapeutic concentrations of imipramine and desipramine in plasma, with use of a nitrogen detector. *Clin. Chem.* 22: 1697-1701, 1976.
- BAILEY, R. R., SHARMAN, J. R., O'ROURKE, J., BUTTIMORE, A. L.: Haemodialysis and forced diuresis for tricyclic antidepressant poisoning *Brit. med. J.* 1974 II, 230
- BASELT, R. C., CRAVEY, R. H.: A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. *J. Anal. Tox.* 1: 81-103, 1977.
- BAUDITZ W., BARTELHEIMER, H. K.: Haemodialysebehandlung bei einem 3 1/4jährigen Kind mit Imipramin-Vergiftung *Arch. Toxikol.*, 26, 133 (1970)
- BELVEDERE, G., BURTI, L., FRIGERIO, A., PANTAROTTO, C.: Gas chromatographic-mass fragmentographic determination of »steady-state« plasma levels of imipramine and desipramine in chronically treated patients. *J. Chrom.* 111: 313-321, 1975.
- BICKEL, M. H.: Poisoning by tricyclic antidepressant drugs. *Int. J. Clin. Pharm.* 11: 145-176, 1975.
- BICKEL, M. H., WEDER, H. M.: The total fate of a drug: Kinetics of distribution, excretion and formation of 14 metabolites in rats treated with imipramine *Arch. int. Pharmacodyn.* 173, 433 (1968)
- BLAND, D. C., MCQUAID, A.: Successful treatment by hemodialysis of massive overdose of imipramine and sodiamyral *Clin. Trials. J.* 3, 425 (1966)
- BORGA, O., AZARNOFF, D. L., FORSHELL, G. P., SJOQVIST, F.: Plasma protein binding of tricyclic antidepressants in man *Biochem. Pharmacol.* 18, 2135 (1969)
- BRAUN, L., BRODDE, J., FICHSSEL, H., KALLFEIZ, C.: Über Imipraminintoxikation im Kindesalter *Med. Klin.* 60, 1737 (1965)
- BREYER, U., REMMER, H.: Bestimmung von Amitriptylin und Metaboliten in verschiedenen Organen nach einer tödlichen Vergiftung. *Arch. Toxikol.* 28, 176-181 (1971)
- BRUGISCI, H.: Akute Tofranil-(Imipramin-)Vergiftung im Kindesalter *Pädiat. Praxis* 3, 101 (1964)
- CONNELLY, J. F., VENABLES, A. W.: Case of poisoning with tofranil *Med. J. Austr.* 1, 108 (1961)
- COOPER, T. B., ALLEN, D., SIMPSON, G. M.: A sensitive method for determination of imipramine and desmethylimipramine using a nitrogen detector. *Psychopharm. Comm.* 1: 445-454, 1975.
- CRAMMER, J. L., SCOTT, B.: New metabolites of imipramine. *Psychopharm.* 8: 461-468, 1966.
- CRAMMER, J. L., SCOTT, B., WOODS, H., ROLFE, B.: Metabolism of ¹⁴C-imipramine. I. Excretion in the rat and in man. *Psychopharm.* 12: 263-277, 1968.
- CRAMMER, J. L., SCOTT, B., ROLFE, B.: Metabolism of ¹⁴C-imipramine. II. Urinary metabolites in man. *Psychopharm.* 15: 207-225, 1969.
- CURRY, A. S.: Seven fatal cases involving imipramine in man. *J. Pharm. Pharmac.* 16: 265-267, 1964.
- DAI CORRIVO, L. A., GIAQUINTA, P., UMBERGER, C. J.: The determination of imipramine in biologic material. *J. For. Sci.* 8: 526-534, 1963.
- DIAMOND, S.: Human metabolization of amitriptyline tagged with carbon *Carr. ther. Res.* 7, 170 (1965)
- EHLERS, H.: Poisoning with psychopharmaca and barbiturate-free hypnotics *Danish. med. Bull.* 10, 117 (1963)

- EVREUX, J.-C.: Effets cardiaques de l'imipramine et de ses dérivés, Contribution expérimentale à l'étude de leur toxicité Collec. méd. lég. toxic. méd. 1 (1967)
- FREJAVILLE, J. P., NICAISE, A. M., CHRISTOFOROV, B., SPAER, J. P., PEBAY-PEYROULA, F.: Etude statistique d'une seconde chaîne d'intoxications aigues par les dérivés de l'iminodibenzyliline (tofranil, pertofan, G 34, surmontil) et ceux du dihydrobenzocycloheptadiène (laroxyl: clavil) Soc. méd. Hop. Paris 117, 1151 (1966)
- FRUTHALER, G. J., SNYDER, C. H.: Poisoning in childhood *Pediat. clin. N. Amer.* 9, 41 (1962)
- GARRISON, H. F., MOFFIT, E. M.: Imipramine hydrochloride intoxication *J. amer. med. Ass.* 179, 456 (1962)
- GAULTIER, M., BOISSIER, J. R., GORCEIX, A., SIMON, P.: The cardiotoxicity of imipramine in man and animals *Proc. Europ. Soc. Study Drug Toxicity* 6, 171 (1965)
- GILLES, H. McC. Imipramine poisoning in childhood *Brit. med. J.* 1963 II, 844
- GLASSMANN, A. H., HURWIC, M. J., PEREL, J. M.: Plasma binding of imipramine and clinical outcome *Amer. J. Psychiat.* 130, 1367 (1973)
- GOEL, K. M., SHANKS, R. A.: Amitriptyline and imipramine poisoning in children *Brit. med. J.* 1974 I, 261
- GOTTSCHALK, L. A., CRAVEY, R. H.: *Toxicological and Pathological Studies on Psychoactive Drug-Involved Deaths*. Biomedical Publications, Davis, California, 1980, pp. 247-253.
- GRAM, L. F., KOFOD, B., CHRISTIANSEN, J., RAFAELSON, O. J.: Imipramine metabolism: pH-dependent distribution and urinary excretion. *Clin. Pharm. Ther.* 12: 239-244, 1971.
- GRAM, L. F., CHRISTIANSEN, J.: First-pass metabolism of imipramine in man. *Clin. Pharm. Ther.* 17: 555-563, 1975.
- HARTHORNE, J. W., MARCUS, A. M., KAYE, M.: Management of massive imipramine overdosage with mannitol and artificial dialyse *New. Engl. J. Med.* 268, 33 (1963)
- HÖFFLER, D.: Dialyse und Medikamente in: FRANZ, H. E.: *Praxis der Dialysebehandlung*, 163-176 (Thieme/Stuttgart, 1973)
- JACOBIZER, H., RAYBIN, H. W.: Accidental chemical poisonings *N. Y. St. J. Med.* 63, 1394 (1963)
- KOLTHAMMER, J. C.: The in vitro adsorption of drugs from horse serum on to carbon coated with a acrylic hydrogel. *J. Pharm. Pharmacol.* 27, 801 (1975)
- KUHN, R. v.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imidobidenzylderivat (G22355) *Schweiz. med. Wschr.* 87, 135 (1957)
- LEE, H. A., SHARPSTONE, P.: Haemodialysis in paediatrics *Acta paediat. scan.* 55, 529 (1966)
- LOUIS, Ch., OLBING, H., BOHLMANN, H.-G., PHILIPPOU, A., HEIMSOTI, V.: Zur Behandlung der Imipramin-Vergiftung beim Kind *Dtsch. med. Wschr.* 95, 2078 (1970)
- MANNERS, T.: Death after overdose of imipramine *Lancet* 1960 II, 932
- MAZUR, E.: Przypadek ostrego zatrucia tofranilinem *Pediat. pol.* 38, 845 (1963)
- MICHON, P., LARCAN, A., HURLET, C., BEAUDOIN, D.: Intoxication volontaire mortelle par imipramine *Bull. et. mém. Soc. méd. d. hop. de Paris* 75, 989 (1959)
- MIDHA, K. K., CHARETTE, C., COOPER, J. K., MCGILVERAY, I. J.: Comparison of a new GLC-AFID method with a GLC-MS selected ion monitoring technique and a radioimmunoassay for the determination of plasma concentrations of imipramine and desipramine. *J. Anal. Tox.* 4: 237-243, 1980.
- MINDER, R., WEDER, H. J., BICKEL, M. E.: Experimental errors resulting from uptake of lipophilic drugs by soft plastic materials *Biochem. Pharmacol.* 19, 2179 (1970)
- MOCCEITI, T., LICHTLEN, P.: Herzveränderungen nach Phenothiazinen und Imipraminabkömmlingen *Dtsch. med. Wschr.* 96, 1089 (1971)
- MOESCHLIN, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen* 5. Auflage (Thieme/Stuttgart 1972)
- v. MÜHLENDAU, K. E., KRIENKE, E. G.: Vergiftungen im Kindesalter. *pädiat. prax.* 20, 633-636 (1978)
- NOACK, C. H.: A death from overdosage of »Tofranil« *Med. J. Austr.* 47, 182 (1960)
- PENNY, R.: Imipramine hydrochloride poisoning in childhood *Amer. J. Dis. Child.* 116, 181 (1968)
- PIETSCH, J., STOERMER, J., WOLF, H.: Vergiftungen mit Tofranil® (Geigy) bei Kindern *Msch. Kinderheilk.* 111, 267 (1963)
- PROUT, B. J., YOUNG, J., GODDARD, P.: Imipramine poisoning in childhood and suggested treatment *Brit. med. J.* 1965 I, 1972
- NAGY, A., JOHANSSON, R.: Plasma levels of imipramine and desipramine in man after different routes of administration. *Arch. Pharm.* 290: 145-160, 1975.
- NAGY, A., TREIBER, L.: Quantitative determination of imipramine and desipramine in human blood plasma by direct densitometry of thin-layer chromatograms. *J. Pharm. Pharmac.* 25: 599-603, 1973.
- NOACK, C. H.: A death from overdosage of »Tofranil« *Med. J. Austr.* 47, 182 (1960)
- NYBERG, G., MARTENSSON, E.: Quantitative analysis of tricyclic antidepressants in serum from psychiatric patients. *J. Chrom.* 143: 491-497, 1977.
- OLIVER, J. S., SMITH, H.: A case of fatal imipramine poisoning in an infant. *Med. Sci. Law* 17: 193-194, 1977.
- PENNY, R.: Imipramine hydrochloride poisoning in childhood *Amer. J. Dis. Child.* 116, 181 (1968)
- PEREL, J. M., STILLER, R. L., GLASSMAN, A. H.: Studies on plasma level/effect relationships in imipramine therapy. *Comm. Psychopharm.* 2: 429-439, 1978.
- PIETSCH, J., STOERMER, J., WOLF, H.: Vergiftungen mit Tofranil® (Geigy) bei Kindern *Msch. Kinderheilk.* 111, 267 (1963)

- PROUT, B. J., YOUNG, J., GODDARD, P.: Imipramine poisoning in childhood and suggested treatment *Brit. med.* 1965 I, 972
- RASENACK, U., GATTENLÖHNER, W.: Trizyklische Antidepressiva: Klinik und Therapie der Intoxikation. *Dt. med. Wschr.* 101, 1165-1168 (1976)
- RASMUSSEN, J.: Amitriptyline and imipramine poisoning *Lancet* 1965 II, 850
- REIDENBERG, M. M., ODAR-CEDERLÖF, I., von BAHR, Ch., BORGOA, O., SJOQVIST, F.: Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylimipramine in plasma from patients with poor renal function *New Engl. J. Med.* 185, 264 (1971)
- ROSENBERG, D., MONNET, P., DAVID, L., FAYARD, C., ROBIN, J. Y.: L'intoxication par l'imipramine et ses dérivés en pédiatrie *Presse méd.* 77, 1383 (1969)
- ROYDS, R. B., KNIGHT, A. H.: Tricyclic antidepressant poisoning *Practitioner* 204, 282 (1970)
- RUDDY, J. M.: Management of tricyclic antidepressant ingestion in children with special reference to the use of glucagon *Med. J. Austr.* 1972 I, 630
- SCHÜLER, H. W., RÖHL, L., ASBACH, H. W., MÖHRING, K., MAURER, C., STÖHRER, M., ZIEGLER, M., MEHLS, O., SCHÄRER, K., STEFFEN, H.: Experiences in paediatric haemodialysis *Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass.* 9, 325 (1972)
- SIDIROPOULIS, D., BICKEL, M. H.: Eine tödliche Vergiftung mit Imipramin in kleiner Dosis bei einem Kleinkind. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 851-854 (1971).
- SOMUNCUOGLU, S.: Kasuistischer Beitrag über eine Tofranil-Intoxikation beim Kleinkind *Med. Welt* 2, 2509 (1960)
- SPIKER, D. G., WEISS, A. N., CHANG, S. S. et al.: Tricyclic antidepressant overdose: clinical presentation and plasma levels. *Clin. Pharm. Ther.* 18: 539-546, 1975.
- STEELE, C. M., O'DUFFEY, J., BROWN, S. S.: Clinical effects and treatment of imipramine and amitriptyline poisoning in children *Brit. med. J.* 1967 II, 663
- SUCKOW, R. F., COOPER, T. B.: Simultaneous determination of imipramine, desipramine, and their 2-hydroxy metabolites in plasma by ion-pair reversed-phase high-performance liquid chromatography with amperometric detection. *J. Pharm. Sci.* 70: 257-261, 1981.
- SUTTEIN, T. A., JUSKO, W. J.: High-performance liquid chromatographic assay for imipramine, desipramine, and their 2-hydroxylated metabolites. *J. Pharm. Sci.* 68: 703-705, 1979.
- TREITMAN, P.: Desipramine poisoning *J. amer. med. Ass.* 220, 861 (1972)
- VEST, M., HIRT, H. R., OLAFFSON, A., GIRARD, J.: Zwei tödliche Vergiftungen mit Imipramin (Tofranil) und Dibenzeprin (Noveril) bei Kleinkindern *Schweiz. med. Wschr.* 99, 1157 (1966)
- WABERSKI, M.: Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva. Dissertation, Berlin 1979.
- WALLACE, J. E., BIGGS, J. D.: Colorimetric determination of imipramine in biologic specimens. *J. For. Sci.* 14: 528-537, 1969.
- WATSON, I. D., STEWART, M. J.: Assay of tricyclic structured drugs and their metabolites in urine by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 134: 182-186, 1977.
- WILSON, J. M., WILLIAMSON, L. J., RAISYS, V. A.: Simultaneous measurement of secondary and tertiary tricyclic antidepressants by GC/MS chemical ionization mass fragmentography. *Clin. Chem.* 23: 1012-1017, 1977.
- WITTS, D. J., TURNER, P.: A single comprehensive gas chromatographic assay for tricyclic antidepressant drugs and their major metabolites in plasma. *Brit. J. Clin. Pharm.* 4: 249-252, 1977.
- YOUNG, J. A., GALLOWAY, W. H.: Treatment of severe imipramine poisoning. *Arch. Dis. Child* 46: 353-355, 1971.
- ZIEHANK, E.: Plötzlicher Todesfall eines debilen Kindes durch Überdosierung von Imipramin *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 23, 2370 (1968)