

Außergewöhnliche Todesfälle durch trizyklische Antidepressiva

H. Häner¹, H. Brandenberger¹, A. Pasi¹, T. Moccetti² und H. Hartmann¹

¹ Gerichtlich-Medizinisches Institut der Universität Zürich, Zürichbergstraße 8,
CH-8028 Zürich, Schweiz

² Clinica Medica, Ospedale Civico, Lugano, CH-6900 Lugano, Schweiz

Tricyclic Antidepressants (TAD) as a Cause of Unexpected Death

Summary. This study points to the controversy over the anti-depressant efficacy of tricyclic antidepressant drugs (TAD) and emphasize their cardio-toxicity. The number of lethal poisoning cases—from the Swiss federal statistics on the cause of death—amounted to 54 for the period from 1967 to 1976. Ten of these 54 cases occurred in children who had ingested the drug accidentally; the remaining cases concerned adults who took an overdose of the drug intentionally.

In addition, the authors reviewed the forensic medical examinations performed on 11 cases of unexpected death due to lethal poisoning with TAD. Our data indicated that fatality can follow drug intake quite rapidly. Autoptical and histological findings were not specific. To confirm a poisoning diagnosis, levels of TAD and their metabolites were therefore determined in nine cases in various organ tissues and body fluids. Poisoning was due to imipramine (3 cases), opipramol (2 cases), dibenzepine (3 cases), and amitriptyline (3 cases).

Key words: Tricyclic antidepressants, unexpected death – Antidepressants, drug levels, pathology

Zusammenfassung. Auf die Kontroverse über die Frage der Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva in der neueren Literatur wird hingewiesen. In Anbetracht der hohen Toxizität dieser Pharmaka stellt sich die Frage nach einem möglichen Ersatz durch weniger gefährliche Mittel. Die 54 Todesfälle in den Jahren 1967–1976 (Eidgenössische Todesursachenstatistik) zeigen, welche Bedeutung dieser Medikamentengruppe in der Schweiz zukommt. Am Gerichtlich-Medizinischen Institut Zürich wurden 11 durch trizyklische Antidepressiva verursachte Todesfälle überprüft und bezüglich Latenzen, pathologischen und analytischen Befunden dargestellt. Die Gefährlichkeit der

Sonderdruckanfragen an: Dr. H. Häner (Adresse siehe oben)

trizyklischen Antidepressiva ist wegen des meist sehr rasch eintretenden Todes beträchtlich. Während die Pathologie zur Diagnostik wenig beiträgt, kann durch die chemisch-toxikologische Analyse ein sicherer Nachweis erbracht werden.

Schlüsselwörter: Trizyklische Antidepressiva, unerwarteter Tod – Antidepressiva, Analytik, Pathologie

Mit der Entdeckung der antidepressiven Wirkung von Imipramin (Tofranil) durch R. Kuhn [1] gelang im Jahre 1958 eine umwälzende Neuerung in der Behandlung von Depressionen. In der folgenden Zeit wurden zahlreiche weitere Medikamente mit ähnlicher Struktur und Wirkung auf den Markt gebracht. Für diese Pharmakagruppe mit vorwiegend antidepressiver Wirkung wurde der Begriff trizyklische Antidepressiva (= TAD) geprägt.

Die Wirksamkeit der TAD, v. a. bei endogenen Depressionen, blieb während Jahren unangezweifelt, doch häuften sich schon bald Berichte über ihre Toxizität [2, 3]. Ihr ausgeprägter kardiotoxischer Effekt erwies sich bei suizidaler oder akzidenteller Überdosierung oft als fatal [4, 5]. Zudem äußerten J. Jääskeläinen und N. M. A. Viukari [6] ernsthafte Zweifel an einer spezifisch antidepressiven Wirkung der TAD. Sie stützten ihre Aussagen sowohl auf entsprechende Berichte anderer Autoren [7, 8, 9] als auch auf eigene Untersuchungen. In Anbetracht der hohen Toxizität der TAD fordern sie einen Ersatz durch weniger gefährliche Medikamente, z. B. aus der Benzodiazepinreihe. Die Kontroverse um diese Frage dauert an — eine abschließende Stellungnahme scheint zur Zeit nicht möglich. Sicher jedoch gibt die steigende Zahl von Suiziden und Kinderunfällen mit TAD zu Besorgnis Anlaß [10]. Wir haben die entsprechenden Zahlen für die Schweiz aus der Eidgenössischen Todesursachenstatistik ermittelt [11]. In den Jahren 1967—1976 waren bei 54 Todesfällen TAD ursächlich beteiligt. In 10 Fällen handelte es sich um eine akzidentelle Einnahme durch Kinder, in allen anderen erfolgte die Einnahme in suizidaler Absicht.

Im folgenden wird das Dokumentationsmaterial des Gerichtlich-Medizinischen Instituts Zürich über letale TAD-Vergiftungen aus den Jahren 1965—1976 überprüft und mit der Literatur verglichen.

Material und Methodik

Bei 11 Verstorbenen, an deren Tod TAD ursächlich beteiligt waren, erfolgte in der Regel eine polizeiliche Untersuchung und eine erste Leichenschau am Tatort, eine zweite Leichenschau mit anschließender Sektion wurde von verschiedenen Untersuchern am Gerichtlich-Medizinischen Institut Zürich durchgeführt. Bei den Verstorbenen handelte es sich um 8 Frauen, 2 Männer und 1 dreijährigen Knaben. Eine chemisch-toxikologische Analyse wurde in 9 Fällen vorgenommen. Das Kind hatte das Medikament akzidentell eingenommen, alle Erwachsenen hatten Suizid begangen. In zwei Fällen wurden die Toten in der gefüllten Badewanne liegend aufgefunden (Nr. 8, 11). Eine junge Frau (Nr. 9) stürzte in der Küche zusammen. Alle anderen Opfer wurden in oder auf dem Bette liegend angetroffen.

Analytische Verfahren

Für den chemisch-toxikologischen Nachweis von TAD wurden je nach Fall 10—30 ml Mageninhalt, 30—100 ml Urin, 10—20 ml Blut und 20 g Leber, Niere, Herz und Gehirn verwendet. Die

Materialien haben wir getrennt — erst aus saurer, dann aus alkalischer Lösung — organisch extrahiert. Danach wurden die Inhaltsstoffe durch Flüssig-flüssig-Extraktionen so unterteilt, daß starke und schwache Säuren, Neutralstoffe und Basen getrennt vorlagen. Von allen anfallenden Fraktionen wurden die UV-Spektren in ätherischer Lösung und (mit Ausnahme der Neutralfraktion) auch in wäßriger Lösung bei 3 verschiedenen pH-Werten aufgenommen und mit den bekannten Absorptionsmaxima der gesuchten TAD verglichen. Die TAD lagen durchwegs in den basischen Extrakten vor. Diese wurden auch dünnsschichtchromatographisch untersucht.

Die UV-Spektrometrie erlaubt neben der qualitativen auch die quantitative Bestimmung des jeweiligen Pharmakons im analysierten Material. In einem Fall (Nr. 9) wurde der qualitative und quantitative Nachweis von Amitriptylin mittels Gaschromatographie erbracht.

In sieben Fällen wurde eine Alkoholbestimmung nach zwei wesensverschiedenen gaschromatographischen Methoden vorgenommen. Diazepam (Valium) bzw. Diazepam-Metaboliten haben wir im sauer hydrolysierten Urin dünnsschichtchromatographisch in Form der entsprechenden substituierten Benzophenonen nachgewiesen.

Ergebnisse

In je drei Fällen wurden die Medikamente Imipramin (Tofranil), Amitriptylin (Laroxyl) und Dibenzepin (Noveril), in zwei Fällen Opipramol (Insidon) eingenommen. Eben diese Produkte führen die Liste der im Jahre 1974 am Toxikologischen Informationszentrum untersuchten 337 TAD-Vergiftungen an [12]. Es dürfte sich um die in der Schweiz am häufigsten verwendeten Vertreter der TAD-Gruppe handeln.

Latenzzeit (Tabelle 1)

Bei vier der Verstorbenen war der Tod beim Auffinden schon eingetreten (Nr. 5, 7, 8, 11). Bei den übrigen Patienten wurde ein Arzt zugezogen. Von ihnen starben

Tabelle 1. Eingenommene Dosen und Latenzzeiten

Medikament	Fall Nr.	Eingenommene Dosis	Latenzzeit
Imipramin	1	1,5—2 g	6 Std.
Imipramin	2	unbekannt	5 Tage
Amitriptylin Diazepam	3	unbekannt unbedeutende Dosis	ca. 30 Std.
Opipramol	4	750 mg	< 1 Tag
Dibenzepin	5	6,4 g	3½ Std.
Imipramin	6	unbekannt	19 Std.
Opipramol	7	unbekannt	unbekannt
Dibenzepin	8	unbekannt	einige Std.
Amitriptylin	9	3,75 g	unbekannt
Dibenzepin	10	9,6 g	unbekannt
Amitriptylin Alkohol	11	6,25 g 1 Liter 40%	unbekannt

Tabelle 2. Makro- und mikroskopische Befunde

Pathologische Befunde	Nr. 1	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10	Nr. 11	Total (von 10 Fällen)
1. Hinweise auf einen akuten Vergiftungstod											
<i>makroskopisch</i>											
— Hirnödem	—	+	—	+	++	+++	++	+++	++	++	8
— Lungenödem	+	+++	+	+	++	++	++	++	++	++	10
— akute Stauung der Organe	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	10
— Erweiterung des rechten Herzens	—	—	+	++	++	++	—	++	++	—	6
— flüssiges, dunkles Blut	++	+	?	+	?	++	++	++	++	++	8
<i>mikroskopisch</i>											
— Leberzellverfettung	+	+++	++	++	—	—	—	—	—	—	5
— Myokardzellverfettung	—	+	++	+	—	—	—	—	—	+	5
— Myokardfragmentation	—	—	—	++	—	++	—	—	—	—	2
2. Tablettenrückstände in Ösophagus und MDT	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	7
3. Vorbestehende pathologische Veränderungen	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	1
4. Hinweise auf eine andere Todesursache	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	2
5. Begleitverletzungen	+	—	+	+	—	—	+	—	+	—	5

+=geringgradig, ++=mittelgradig, +++=stark ausgeprägt

jedoch vier noch vor Eintreffen der Sanität (Nr. 1, 3, 9, 10). Drei Patienten kamen auf dem Transport (Nr. 4) oder im Spital (Nr. 2, 6) *ad exitum*.

Tabelle 1 zeigt, soweit dies ermittelt werden konnte, in welcher Dosierung die verschiedenen Medikamente eingenommen wurden. Wo immer möglich, haben wir die Latenzzeit zwischen Tabletteneinnahme und Todeseintritt aufgeführt.

Pathologische Befunde (Tabelle 2)

Es wurden keinerlei Befunde erhoben, die für eine Vergiftung mit TAD spezifisch gewesen sind. Alle 10 obduzierten Fälle zeigten jedoch makro- und mikroskopische Befunde, wie wir sie bei einem akuten Todeseintritt finden: Lungenödem und akute Stauung der inneren Organe waren in allen Fällen, Hirnödem und flüssiges dunkelrotes Blut in acht, eine Erweiterung des rechten Herzens in sechs Fällen zu beobachten. Eine Verfettung der Leberzellen (zentroazinär bis panlobulär) und des Myokards (diffus-kleintropfig) wurde in der Hälfte der Fälle, eine Fragmentation der Myokardzellen bei zwei Verstorbenen gefunden. Herz-Kreislauf- und Respirationssystem wiesen, außer bei Fall Nr. 3 und 8, keine Befunde auf, die den plötzlichen Todeseintritt hätten erklären können. Bei sieben Fällen waren im Mageninhalt Tablettenreste feststellbar. Im Fall 4 mußte eine ins Gewicht fallende Resistenzverminderung durch eine vorbestehende chronische Lungentuberkulose angenommen werden. In den Fällen 3 und 8 wurden Befunde erhoben, welche nicht in erster Linie auf eine Vergiftung, sondern auf eine Vergiftungskomplikation als Todesursache hinwiesen (im Fall 3: Pneumonie, im Fall 8: Ertrinken). Verletzungen, die im Zusammenhang mit dem kritischen Ereignis standen, waren in fünf Fällen festzustellen (Zungenbiß, Hautdekubitus, frische Probierschnitte am Handgelenk, Schürfungen und Quetschungen durch Sturz).

Analytische Befunde (Tabelle 3)

Die Analyse von Urin und Blut erbrachte in allen der untersuchten Fälle den Nachweis des eingenommenen TAD. Allerdings wurden im Blut bei zwei der fünf Fälle nur Spuren davon festgestellt. In einem Fall (Nr. 6) wurde andererseits eine ausnehmend hohe Plasmakonzentration von 12 mg% ermittelt. Außer im Fall 4 konnten die TAD auch im Mageninhalt nachgewiesen werden. In allen Fällen, in welchen Leber-, Herz- und Gehirnasservate zur Untersuchung gelangten, wurden die TAD daraus isoliert. Dünnschichtchromatographisch konnten in den meisten Fällen auch TAD-Metabolite bestimmt werden. Dibenzepin (Noveril) und seine Metabolite konnten überhaupt nur mit dieser Methode erfaßt werden. Bei den Metaboliten handelte es sich um N-Desmethyl-dibenzepine. Als Metabolite des Imipramins (Tofranil) wurden 2-Hydroxy-imipramin, Iminodibenzyl und 2-Hydroxy-iminodibenzyl gefunden. Von Amitriptylin (Laroxyl) und Opipramol (Insidon) konnten die Metabolite nicht sicher identifiziert werden.

Eine Alkoholisierung von bedeutenderem Ausmaße (1,45%) lag nur im Fall 11 vor. Im Fall 3 war zusätzlich zum TAD noch eine unbedeutende Menge Diazepam (Valium) eingenommen worden.

Tabelle 3. Konzentrationen verschiedener TAD in Geweben und Körperflüssigkeiten

Medikament	Fall Nr.	Magen mg%	Blut mg%	Leber mg%	Herz mg%	Gehirn mg%	Urin mg%
Imipramin + I'metabolite	1	50—60	Spur	NA	NA	NA	1,5—2
Imipramin + I'metabolite	2	NA	NA	Spur	NA	NA	0,6—1,2
Imipramin	6	900	12	74	24,7	25,6	NA
Oipramol	4	NN	Spur	NA	NA	NA	N
Amitriptylin + A'metabolite Diazepam	3	N	NA	NA	NA	NA	N
Amitriptylin	9	NA	0,6	6,5	NA	NA	NA
Amitriptylin Alkohol	11	340	NA	NA	NA	NA 1,45%	NA
Dibenzepin + D'metabolit	8	NA	NA	NA	NA	NA	N

N : nachweisbar

NN: nicht nachweisbar

NA: nicht analysiert

Diskussion

Es fällt bei unseren Fällen auf, wie schnell der Tod meistens eingetreten ist. Bei einem der vier Patienten, die beim Auffinden schon tot waren, lag die Tabletteneinnahme laut Anamnese mit Sicherheit erst knapp $3\frac{1}{2}$ h zurück. Bei den anderen drei war anamnestisch nichts Genaues zur Überlebenszeit zu erfahren. Vier weitere Patienten starben innerhalb der ersten Stunde nach dem Auffinden, noch vor dem Eintreffen der Sanität. Auch hier wurde ein Fall gesichert, in welchem die Medikamente nur 6 h zuvor geschluckt worden waren. Von drei weiteren hospitalisierten Patienten kam eine Frau noch auf dem Transport, eine andere noch am selben Tag *ad exitum*. Nur der dreijährige Knabe überlebte die Tabletteneinnahme um 5 Tage. Bei ihm dürfte die sofortige intensive Überwachung im Spital wesentlich zum längeren Überleben beigetragen haben.

Wie jedoch ist der allgemein rasche Todeseintritt zu erklären? Nach peroraler Aufnahme erfolgt die Resorption von Imipramin rasch, und schon nach ungefähr zwei Stunden ist der größte Teil der eingenommenen Dosis in den Organen fixiert [3]. Eine TAD-Vergiftung sollte deshalb, wie Moccetti [4] betont, immer — wie der frische Herzinfarkt — als außerordentlich gefährlich betrachtet werden: Ein Herzstillstand kann in jedem Moment, und auch noch nachdem der Patient aus dem Koma erwacht ist, eintreten. Die Latenzzeit bis zum Auftreten von kardialen Komplikationen wird mit 3—6 h angegeben. Diese Komplikationen erreichen ihr Maximum 24—48 h nach der Medikamenteneinnahme. Zu erwarten sind haupt-

sächlich Blutdruckabfall und elektrokardiographische Veränderungen im Sinne von schweren Rhythmus- und Überleitungsstörungen. Seltener sind arterielle Hypertonie, Komplikationen der Herzkrankgefäß, Herzinsuffizienz und Kardio-myopathie zu beobachten. Außerdem kommt es zu neurologischen Symptomen, im wesentlichen zu Koma und Krämpfen. Der Schweregrad der Herzkomplikationen bestimmt letztlich die Prognose. Eine akute TAD-Vergiftung erfordert also in jedem Falle ein schnelles Handeln, gegebenenfalls ist der Transport ins Spital mit dem Kardiomobil vorzunehmen. Es ist denkbar, daß unser Fall 4, bei welchem sich der Herzstillstand auf dem Wege zur Klinik ereignete, durch eine solche Maßnahme hätte gerettet werden können. Es muß an dieser Stelle festgehalten werden, daß diese Medikamente, deren Toxizität unbestritten ist, deren Wirksamkeit jedoch heute angezweifelt wird, einer weiteren gründlichen Prüfung unterzogen werden sollten. Insbesondere sind vergleichende Studien mit sedierenden Medikamenten der verschiedensten Stoffklassen den bis vor kurzem üblichen Doppelblindstudien mit Placebos vorzuziehen. Nur solche Arbeiten können nämlich die entscheidende Frage klären, ob der „antidepressive“ Effekt echt ist oder nur auf einer Sedierung beruht. Sollte ein vollwertiger Ersatz der TAD durch weniger gefährliche Medikamente möglich sein, so wäre dies sehr zu begrüßen. Die Autopsie unserer Fälle brachte als wesentlichste Befunde nur allgemeine Hinweise auf einen akut eingetretenen Tod: Hirnödem, Lungenödem, akute Stauung der inneren Organe, Erweiterung des rechten Herzens und flüssiges, dunkelrotes Blut waren regelmäßig festzustellen. Eine möglicherweise toxisch bedingte Verfettung von Leber- und Myokardzellen wurde in der Hälfte der Fälle gefunden. Die herdförmige Fragmentation der Myokardfasern, bei uns in zwei Fällen beobachtet, wurde schon von Moccetti [4] beschrieben. Es könnte sich dabei um eine spezifische Einwirkung der TAD handeln. Andere, für TAD-Vergiftung spezifische Befunde konnten jedoch bei uns wie auch in der Literatur [4] keine erhoben werden. Zur Abklärung der genauen Todesursache bei TAD-Vergiftung leistet die autoptische und mikropathologische Untersuchung der Organe keinen entscheidenden Beitrag. Bei gänzlich unklaren Fällen kann natürlich die Feststellung von Tablettenresten im Magen, bei uns in sieben Fällen, einen wichtigen Hinweis geben. Die Diagnose wurde bei unseren Fällen vorwiegend aus der Anamnese und/oder der chemisch-toxikologischen Analyse gestellt. Durch UV-Spektrophotometrie und Dünnschichtchromatographie gelang in jedem Falle der Nachweis des TAD in den verschiedenen Körperflüssigkeiten und Geweben. UV-spektrophotometrisch konnten die jeweiligen TAD-Konzentrationen und dünnsschichtchromatographisch auch deren Metabolite aufgezeichnet werden. Es fanden sich bei zwei unserer Fälle im Mageninhalt sehr hohe TAD-Konzentrationen von 700 bzw. 900 mg%, was für eine massive Vergiftung spricht. Bei sechs Analysen konnte nur bei einer Patientin, die erst ungefähr 24 h nach der Medikamenteneinnahme verstorben war, im Mageninhalt kein TAD mehr nachgewiesen werden. Diese Patientin hatte jedoch nicht nur eine eher niedrige Dosis eingenommen, sondern auch noch einen Teil derselben erbrochen. Die Konzentrationen im Plasma werden in der Literatur mit 0,1 mg% [4] bis 1,0 mg% [14] angegeben. Tatsächlich fanden wir in zwei Fällen nur Spuren, in zwei weiteren Fällen Werte von 0,6 mg% bzw. 1,4 mg%. Eine Ausnahme stellt unser Fall 6 mit einer Plasmakonzentration von 12 mg% dar. Diese

massive Erhöhung der Imipraminkonzentration im Blut ist wohl auf eine chronische Sättigung der Organe mit Imipramin als Folge einer vorausgegangenen dreijährigen Therapie mit diesem Medikament zurückzuführen. TAD und ihre Metaboliten werden im Urin im Vergleich zur eingenommenen Dosis nur in kleiner Menge ausgeschieden [15]. Trotzdem konnte in unseren Fällen der Nachweis darin sehr zuverlässig erbracht werden. Wir fanden in allen untersuchten Fällen gut nachweisbare Konzentrationen von TAD im Urin, in einem Fall eine solche von 1,5—2 mg%. Auch andere Autoren [14] fanden vergleichbare Werte. Die hohe Organaffinität der TAD steht im Zusammenhang mit der tiefen Serumkonzentration [4]. In der Literatur wird für die Organkonzentration von Amitriptylin die folgende abnehmbare Reihenfolge beschrieben: Milz, Lunge, Leber, Niere, Herzmuskel und Gehirn [16]. In unserem Fall 6 haben wir für Imipramin entsprechende Verhältnisse gefunden, das heißt in der Leber 74 mg%, im Herz 24,7 mg% und im Gehirn 25,6 mg%. Neben den Körperflüssigkeiten (Urin, Blut, Mageninhalt) lassen sich also zahlreiche Organe für den chemisch-toxikologischen Nachweis von TAD verwenden.

Danksagung. Die Autoren danken Herrn J. P. Lorent, administrativer Leiter des Schweizer. Toxikol. Informationszentrums, für die Zulassung von Daten des Schweiz. Eidgenössischen Statistischen Amtes.

Literatur

1. Kuhn R (1957) Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imino-dibenzyl derivat (G 22355). *Schweiz Med Wochenschr* 35/36: 1135–1140
2. Mann AM, Catterson AG, Mac Pherson AS (1959) Toxicity of imipramine: report on serious side effects and massive over dosage. *Canad MAJ* 81: 23–27
3. Schäfer K (1965) Toxizitätsstudien mit Amitriptylin. Therapeutische Richtlinien aus experimentellen Untersuchungen. *Schweiz Med Wochenschr*. 95: 173–176
4. Moccetti T (1977) Kardiotoxische Medikamente unter besonderer Berücksichtigung der Phenothiazine und Imipraminderivate, 1. Aufl. Huber, Bern Stuttgart Wien
5. Zbinden G, Bachmann E, Holderegger Ch, Elsner J (1978) Cardiotoxicity of tricyclic antidepressants and neuroleptic drugs. In: Plaa GL, Duncan WAM (eds) *Proceedings of the First Int Congress on Toxicology*. Academic Press, New York, pp 285–308
6. Jääskeläinen J, Viukari NMA (1976) Do tricyclic antidepressants work? *Lancet* : 424
7. Malitz S, Kanzler M (1971) Are antidepressants better than placebo? *Am J Psychiat* 127: 1605–1611
8. Hofmann G, Katschnig H, Kremser M, Schultes H (1971) Längsschnittverläufe rezidivrender endogener Depressionen und Psychopharmaka. *Pharmakopsychiat* 4: 285–290
9. Niskanen P, Tamminen T, Viukari M (1975) Sulpiride vs amitriptyline in the treatment of depression. *Curr Ther Res* 17: 281–284
10. Brewer C (1976) Suicide with tricyclic antidepressants. *Br Med J* 2: 110
11. Häner H (1979) Außergewöhnliche Todesfälle durch tricyclische Antidepressiva (unveröff med Diss, Zürich)
12. Somaini B (1974) Vergiftungen durch trizyklische Antidepressiva (unveröff med Diss, Zürich)
13. Moody JP, Tait AG, Todrick A (1967) Plasma levels of imipramine and desmethylimipramine during therapy. *Br J Psychiat* 113: 183–193
14. Angst J (1967) Suicid mit Opipramol (Insidon). *Psychopharmacologia (Berl)* 11: 174–178
15. Herrmann B (1963) Quantitative Methoden zur Untersuchung des Stoffwechsels von Tofranil. *Helv Physiol Acta* 21: 402–408
16. Breyer U, Remmer H (1971) Bestimmung von Amitriptylin und Metaboliten in verschiedenen Organen nach einer tödlichen Vergiftung. *Arch Toxicol* 28: 176–181