

Aufwachverhalten und psychomimetische Reaktionen nach S-(+)-Ketamin

Zusammenfassung

Ketamin ist ein Razemat, dessen Isomere S-(+)- und R-(–)-Ketamin ein Äquipotenzverhältnis von etwa 4:1 aufweisen. Früher wurde spekuliert, daß S-(+)-Ketamin die erwünschten anästhetischen und R-(–)-Ketamin die unerwünschten psychomimetischen Wirkungen hervorruft. Daher wurde S-(+)-Ketamin in einigen randomisierten Untersuchungen an Probanden und an Patienten mit racemischem Ketamin verglichen. In dieser Übersicht wird die Bedeutung von S-(+)-Ketamin für die Dauer der Aufwachphase, die Inzidenz von Traumerlebnissen, deren Inhalt und für sonstige Nebenwirkungen dargestellt. Das Dosisverhältnis von S-(+)-Ketamin zu Ketamin-Razemat war 1:2. Mit einer Ausnahme war die Aufwachphase in allen Untersuchungen nach S-(+)-Ketamin deutlich kürzer als nach Razemat. Dies gilt unabhängig davon, ob die Substanz als intravenöser Einzelbolus, als Bolus mit anschließender kontinuierlicher Infusion oder als intramuskuläre Injektion verabreicht wurde. Demgegenüber war die Inzidenz der psychomimetischen Reaktionen nur in einer Studie nach S-(+)-Ketamin niedriger als nach Ketamin-Razemat. Daher sollte auch S-(+)-Ketamin in der klinischen Anästhesie mit einem Hypnotikum oder Sedativum kombiniert werden.

Schlüsselwörter

S-(+)-Ketamin · Ketamin · Aufwachphase · Nebenwirkungen · Psychometrie

Die nicht mehr in der Humanmedizin verwendete Substanz Phencyclidin und ihr Derivat Ketamin rufen eine „dissoziative Anästhesie“ hervor. Darunter versteht man einen Zustand ausgeprägter Analgesie bei geringer Narkosetiefe, aber völliger Abkopplung von der Umwelt. Die Verhaltenssymptome erinnern an Schizophrenie, und tatsächlich wird in der Psychiatrie ein Ketamin-induziertes Schizophreniemodell untersucht [18]. Die Symptomatik ist dosisabhängig. Auch nach „subanästhetischen“ Dosierungen von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) lassen sich Halluzinationen, weitere schizophrene Symptome, gestörte Wahrnehmung und Merkfähigkeit nachweisen [4, 11]. In Testen der Wachheit ist die Leistung vermindert. Außerdem kommt es zu Nystagmus, visuellen Störungen (Doppelbilder, Verschwommensehen), Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Aufgrund dieser unerwünschten Nebenwirkungen wird Ketamin seit langem nicht mehr als Monoanästhetikum eingesetzt. Ketamin eignet sich aber in Kombination mit anderen Pharmaka, in erster Linie Benzodiazepinen sowie auch Barbituraten, Propofol, Etomidat zur intravenösen Anästhesie und zur Langzeitsedierung.

Ketamin ist ein Razemat mit gleichen Anteilen der beiden optischen Isomere. Die beiden Enantiomere, das rechtsdrehende S-(+)-Ketamin und das linksdrehende R-(–)-Ketamin unterscheiden sich in der anästhetischen und analgetischen Potenz etwa im Verhältnis 4:1 [20]. Daher lag es nahe, äqui-

potente Dosierungen von S-(+)-Ketamin und Ketamin-Razemat im Hinblick auf die Zeit bis zum Erwachen, das Aufwachverhalten und die psychomimetischen Nebeneffekte zu vergleichen. Die vorliegende Übersicht stellt die Ergebnisse der Vergleichsstudien am Menschen zusammen.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Ketamin und seinen Enantiomeren kann mit einem Zweikompartmentmodell beschrieben werden. Die rasche alpha-Verteilungsphase dauert wenige Minuten und die beta-Eliminationshalbwertszeit 2–3 h. Die Clearance von S-(+)-Ketamin ist um 14% und der Verteilungsraum ist um 9% größer als der von R-(–)-Ketamin [8]. Eine Umwandlung von S-(+)-Ketamin zu R-(–)-Ketamin kommt nach bisherigen Ergebnissen nicht vor [8]. In früheren Untersuchungen wurde angenommen, daß R-(–)-Ketamin den Metabolismus von S-(+)-Ketamin hemmt und daß das raschere Erwachen nach alleinigem S-(+)-Ketamin gegenüber Razemat mit der fehlenden Metabolismushemmung durch R-(–)-Ketamin zu erklären sei [10, 16, 20]. Die Untersuchung von Geißlinger et al. [8] fand hierfür keine Bestätigung.

Priv.-Doz. Dr. W. Engelhardt
Klinik für Anaesthesiologie,
Universität Würzburg,
Josef-Schneider-Straße 2,
D-97080 Würzburg

W. Engelhardt

Recovery and psychic emergence
reactions after S-(+)-ketamine

Abstract

Ketamine is a racemic mixture containing equal parts of S-(+)-ketamine and R-(–)-ketamine. Their potency relation is approximately 4:1. In early human studies S-(+)-ketamine was presumed to produce the desired anaesthetic effects and R-(–)-ketamine the undesired psychic emergence reactions. Therefore, ketamine was compared in a number of randomised studies in volunteers and patients with racemic ketamine. This review addresses the impact of S-(+)-ketamine on recovery from anaesthesia, incidence and content of vivid dreams, and other side effects. The dose relation applied in the studies was 1:2. With only one exception, the recovery phase was clearly shorter after S-(+)-ketamine compared to racemic ketamine irrespective of its application as a single bolus, a bolus followed by continuous infusion, or an intramuscular injection. However, the incidence of psychic emergence reactions was lower after S-(+)-ketamine in only a single study. In conclusion, S-(+)-ketamine should be always combined with a hypnotic or sedative drug in clinical anaesthesia.

Key words

S-(+)-ketamine · Ketamine · Recovery · Side effects · Neuropsychological tests

Tabelle 1
Aufwachzeit und Nebenwirkungen:
S-(+)-Ketamin versus Ketamin-Razemat im Vergleich

Autor	Jahr	Dosis S-(+)-Ketamin	n	Aufwachzeit	psychomimetische Reaktionen
White et al. [19]	1980	2,4 mg/kg, 5,4 mg/kg Razemat	60 Patienten	nicht untersucht	psychische Aufwachreaktionen 5:15*, Träume=
White et al. [20]	1985	≈2 mg/kg	5 Probanden cross-over	S+<K*	n.s.
Lübbe et al. [12]	1991	1 mg/kg Bolus+ 0,5 mg/kg/h	41 Patienten	n.s.	n.s.
Adams et al. [3]	1992	1 mg/kg	10 Probanden cross-over	S+<K*	n.s.
Doenicke et al. [5]	1992	1 mg/kg	30 Probanden	S+<K*	VAS: S+ günstiger*
Adams et al. [1]	1994	1 mg/kg Bolus+ 2 mg/kg/h Infusion	40 Patienten >60 Jahre	S+<K***	n.s.
Pfenninger et al. [14]	1994	0,5 mg/kg i.m.	16 Probanden cross-over	S+<K*	
Engelhardt et al. [6]	1996	0,65 mg/kg Bolus+ 2 mg/kg/h Infusion	12 Probanden cross-over	S+<K*	n.s.

S+=S-(+)-Ketamin, K=Ketamin-Razemat; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, n.s.=nicht signifikant, VAS=visuelle Analogskala
In allen hier aufgeführten Vergleichsstudien war das Dosisverhältnis S-(+)-Ketamin zu Ketamin-Razemat 1:2, daher ist mit Ausnahme von [19] nur die Dosis für S-(+)-Ketamin angegeben

Äquianästhetische Dosis
des Razemat und der Isomere

Der erste klinische Vergleich von S-(+)-Ketamin, R-(–)-Ketamin oder razemischem Ketamin wurde von White et al. 1980 durchgeführt [19] (s. Tabelle 1): 60 ambulant operierte Patienten erhielten randomisiert entweder 1 mg/kg KG S-(+)-Ketamin, 2 mg/kg KG Ketamin-Razemat oder 3 mg/kg KG R-(–)-Ketamin. Das Äquipotenzverhältnis stammte aus vorangegangenen tierexperimentellen Untersuchungen [13, 15]. Das in der Studie tatsächlich gefundene Äquipotenzverhältnis von S-(+)-Ketamin zu R-(–)-Ketamin war 3,4:1. Intraoperativ bewegten sich 29% der Patienten nach S-(+)-Ketamin, 50% nach razemischem Ketamin und 53% nach R-(–)-Ketamin. Zudem belegte der größere Bedarf an zusätzlichen Anästhetika in der R-(–)-Ketamin-Gruppe, daß mit R-(–)-Ketamin keine gleich tiefe Narkose erreichbar war wie mit S-(+)-Ketamin oder razemischem Ketamin. Die EEG-Befunde von Schüttler et al. waren ein weiteres starkes Indiz für die geringere Anästhesietiefe nach R-(–)-Ketamin, das also nur als partieller Agonist anzusehen ist [16]. Daher war die Aufwach-

phase nach R-(–)-Ketamin sogar noch kürzer als nach S-(+)-Ketamin [20]. Nach dieser Studie wurden in der Klinik nur noch S-(+)-Ketamin und Ketamin-Razemat miteinander verglichen.

In der Mehrzahl der EEG-Vergleichsstudien fand sich nach S-(+)-Ketamin oder Ketamin-Razemat im Dosisverhältnis 1:2 trotz unterschiedlicher Auswertungstechniken kein signifikanter Gruppenunterschied [5, 9, 17], so daß eine gleiche Narkosetiefe angenommen wurde. In einer eigenen Untersuchung nahm nach Bolusinjektion und anschließender Aufrechterhaltung des Spiegels mit Dauerinfusion die Delta-, Theta-, Beta- und die Gesamtamplitude ausgeprägter zu nach Ketamin-Razemat als nach S-(+)-Ketamin, was als Zeichen einer tieferen Narkose gewertet wurde [7].

Aufwachzeit in Vergleichsstudien
S-(+)-Ketamin versus Ketamin-Razemat

Probandenstudien

White et al. [20] verabreichten bei 5 gesunden Probanden an 3 Terminen entweder S-(+)-, R-(–)- oder razemisches Ketamin, bis keine weitere Zunahme

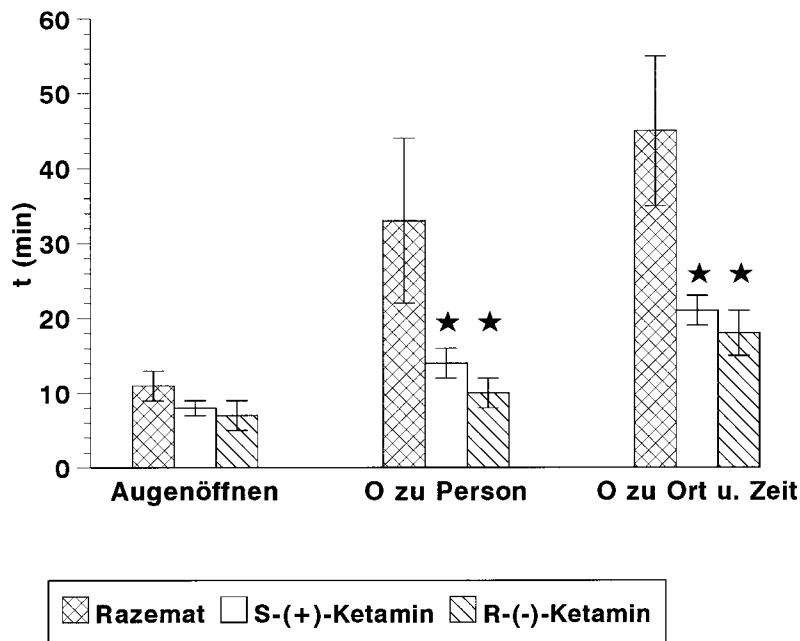


Abb. 1 ▲ Zeit bis zum Augenöffnen und zur Orientierung (O), nach Daten von White et al. [20];
* $p < 0,05$ gegenüber Ketamin-Razemat

der Narkosetiefe im EEG festgestellt wurde. Anhand des Verhältnisses der Ketaminkonzentrationen zu bestimmten klinischen Endpunkten wie Augen öffnen, Hände drücken, Orientierung zu Person, Ort und Zeit wurde ein anästhetisches Potenzverhältnis von 4:1 für S-(+)- zu R-(-)-Ketamin ermittelt. Die Aufwachzeiten sind in Abb. 1 dargestellt.

In einer Studie von Adams et al. [3] war die Zeit bis zum Befolgen einfacher Aufforderungen und bis zur Orientierung zu Person, Ort und Zeit nach Bolusinjektion von 1 mg/kg KG S-(+)-Ketamin um 15–25% kürzer als nach 2 mg/kg KG Ketamin-Razemat.

Doenicke et al. [5] untersuchten die Aufwachphase nach S-(+)-Ketamin oder Ketamin-Razemat mit EEG und psychometrischen Testen. Nach S-(+)-Ketamin konnten alle Probanden rascher die gestellten Testaufgaben erfüllen.

In einer eigenen cross-over Untersuchung [6] wurde 0,65 mg/kg S-(+)-Ketamin oder 1,3 mg/kg KG Ketamin-Razemat als Bolus injiziert und anschließend die Narkose mit einer kontinuierlichen Infusionsrate von 2 mg/kg/h S-(+)-Ketamin oder 4 mg/kg/h Ketamin-Razemat aufrechterhalten. Bereits 30 min nach Narkoseende mit S-(+)-Ketamin war die Konzentrationsleistung in psychometrischen Testen ge-

ringer beeinträchtigt als nach Razemat (Abb. 2). Die Ausgangswerte vor Narkose (+10%) wurden nach S-(+)-Ketamin um 20 min früher als nach Ketamin-Razemat erreicht.

Klinische Studien

Adams et al. [1] verglichen S-(+)-Ketamin und Ketamin-Razemat in einer

klinischen Studie an je 20 Patienten über 60 Jahren, bei denen eine Hüft- oder Kniegelenkprothese implantiert wurde. Die Dosis zur Einleitung war 1 mg/kg KG S-(+)-Ketamin oder 2 mg/kg KG Ketamin-Razemat, die Narkose wurde mit kontinuierlicher Applikation von 2 mg/kg/h S-(+)-Ketamin oder 4 mg/kg/h Ketamin-Razemat aufrechterhalten. Zusätzlich erhielten die Patienten Midazolam und Vecuronium. Die Ketaminzufuhr wurde nach Ende der Hautnaht beendet. Nach S-(+)-Ketamin konnten die Patienten in weniger als der halben Zeit im Vergleich zum Razemat die Augen öffnen, den eigenen Namen oder den des Krankenhauses nennen.

In einer Untersuchung an jüngeren Patienten mit Eingriffen am Knie fanden Lübke et al. [12] bei Narkosedauern von 45–270 min keine Unterschiede in der Aufwachzeit oder in psychometrischen Reaktionen. Lediglich in der Untergruppe mit einer Narkosedauer zwischen 45 und 80 min war die Zeit bis zu räumlicher und örtlicher Orientierung nach S-(+)-Ketamin kürzer, wenn auch aufgrund der kleinen Stichprobenzahl keine Signifikanz erreicht wurde.

Beim Vergleich einer total intravenösen Anästhesie mit S-(+)-Ketamin versus Alfentanil als Analgetika in Kombination mit Propofol als Hypnotikum war die Zeit bis zur Orientierung zu Person und Ort nach S-(+)-Ketamin

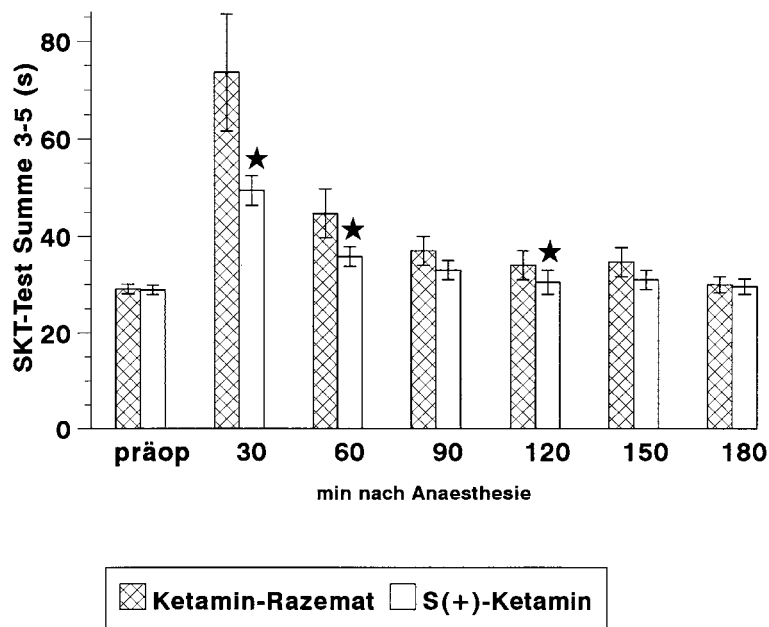


Abb. 2 ▲ Syndrom-Kurztest: Summe der Subteste 3–5;
* $p < 0,05$ gegenüber Ketamin-Razemat zum gleichen Zeitpunkt

mehr als doppelt so lang wie nach Alfentanil. Postoperatives Erbrechen war mit 12 von 20 häufiger nach Alfentanil gegenüber 6 von 20 nach S-(+)-Ketamin. Nur in der S-(+)-Ketamin-Gruppe berichteten 4 Patienten über Träume, davon einer mit negativem Inhalt. Dennoch wären alle Patienten in beiden Gruppen mit einer Wiederholung des angewendeten Anästhesieverfahrens einverstanden gewesen [2]. *Zusammenfassend belegen alle Studien mit einer Ausnahme eine deutlich kürzere Aufwachzeit nach S-(+)-Ketamin gegenüber Ketamin-Razemat.*

Psychomimetische Reaktionen und sonstige Nebenwirkungen

Monoanästhesien an Probanden

Während Adams et al. [3] keinen Unterschied in der Inzidenz oder der Qualität der Träume nach S-(+)-Ketamin oder Ketamin-Razemat fanden, zeigten sich in der Probandenstudie von Doenicke et al. [5] in der visuellen Analogskala als Vorteile von S-(+)-Ketamin eine bessere Akzeptanz nach 35 min, eine geringere Unsicherheit in den Bewegungen, eine geringere Nervosität und eine bessere Verträglichkeit (jeweils 125 min). Eine Gruppe von Probanden wurde in dieser Untersuchung mit 0,1 mg/kg KG Midazolam i.v. prämediziert. Dadurch wurden die Träume fast vollständig unterdrückt und Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege verhindert [5]. Allerdings wurde mit Midazolam die Erholung verzögert und kognitive Leistungen beeinträchtigt: Alle 10 Probanden der S-(+)-Ketamin-Gruppe konnten nach 35 min die gestellten Tests absolvieren, in der S-(+)-Ketamin+Midazolam-Gruppe nur 2 von 10.

In der eigenen Untersuchung [6] traten nur bei zwei Narkosen keine Träume auf (jeweils Ketamin-Razemat). Meist wurden die Traumhalte als indifferent eingestuft, nur 2 Probanden empfanden sie nach beiden Substanzen als unangenehm. Nach 16 von

36 Narkosen kam es zu Schwindel und Übelkeit, nach 10 Narkosen zu Erbrechen. Ein Unterschied zwischen S-(+)-Ketamin oder Razemat bestand nicht.

Pfenninger et al. [14] verabreichten bei Probanden 0,5 mg/kg KG S-(+)-Ketamin oder 1 mg/kg KG intramuskulär und erreichten einen geringfügig ausgeprägteren Anstieg der Schmerztoleranz nach Ketamin-Razemat, der ein analgetisches Potenzverhältnis von 1,7:1 errechnen ließ. Nach der subanästhetischen Dosis waren die Probanden zwar wach, ihre zerebrale Leistungsfähigkeit war aber eingeschränkt. Die Konzentrationsfähigkeit und die motorische Koordination waren nach Ketamin-Razemat stärker beeinträchtigt und die anterograde Amnesie stärker ausgeprägt. Nur nach Ketamin-Razemat trat Übelkeit (1 von 16) und Erbrechen (2 von 16) auf, nicht nach S-(+)-Ketamin.

Klinische Studien

In der einzigen Studie mit Ketamin-Monoanästhesien bei Patienten von White et al. [19] zeigten sich gleiche Trauminzidenzen von etwa 85% nach Ketamin-Razemat oder beiden Isomeren einzeln. Auch der Anteil von Träumen mit unangenehmen Inhalten war mit 5–22% nicht unterschiedlich. Agitierte Zustände oder Desorientiertheit waren nach S-(+)-Ketamin seltener als nach Razemat oder R-(–)-Ketamin. Die postoperative Angst war in der S-(+)-Ketamin-Gruppe signifikant geringer als in beiden anderen Gruppen. Übelkeit und Erbrechen traten in allen drei Gruppen gleich häufig auf (21–45%). Eine Wiederholungsanästhesie mit S-(+)-Ketamin hätten 85% der Patienten akzeptiert, hingegen nur 65% nach Ketamin-Razemat.

In der klinischen Studie von Adams et al. [1] an älteren Patienten war nach S-(+)-Ketamin oder Razemat in Kombination mit Midazolam kein Unterschied in Trauminzidenz (1/20 versus 2/20) oder -inhalt (2 positive Bewertungen und eine negative in der Razemat-Gruppe). Alle Patienten wären mit einer Wiederholung des Anästhesieverfahrens einverstanden gewesen. *Eine geringere Inzidenz von psychomimetischen Reaktionen, angenehmere Traumhalte oder eine niedrigere Zahl anderer unerwünschter Effekte nach S-(+)-Ketamin gegenüber Ketamin-Razemat ist damit nicht belegt.*

Fazit für die Praxis

Die vorgestellten Studien lassen den Schluß zu, daß die Aufwachphase nach S-(+)-Ketamin kürzer als nach Ketamin-Razemat ist. Da die psychomimetischen Reaktionen nach S-(+)-Ketamin allenfalls geringfügig seltener als nach Razemat auftreten und inhaltlich etwa gleich sind, muß auch S-(+)-Ketamin in der klinischen Anästhesie mit anderen Hypnotika oder Sedativa kombiniert werden. Hier bieten sich derzeit besonders Benzodiazepine an. Allerdings ist bei der Kombination S-(+)-Ketamin-Midazolam eine langsamere Erholung als nach S-(+)-Ketamin-Monoanästhesie in Kauf zu nehmen.

Literatur

1. Adams HA, Bauer R, Gebhardt B, Menke W, Baltes-Götz B (1994) **TIVA mit S-(+)-Ketamin in der orthopädischen Alterschirurgie. Endokrine Streßreaktion, Kreislauf- und Aufwachenverhalten.** Anaesthesist 43:92–100
2. Adams HA, Beigl B, Schmitz CS, Baltes-Götz B (1995) **Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) in der Alterschirurgie.** Anaesthesist [Suppl 3] 44:S540–S548
3. Adams HA, Thiel A, Jung A, Fengler G, Hempelmann G (1992) **Untersuchungen mit S-(+)-Ketamin an Probanden. Endokrine- und Kreislaufreaktionen, Aufwachenverhalten und Traumerlebnisse.** Anaesthesist 41:588–596
4. Baer G, Parkas P (1981) **Von Ketamin verursachte psychopathologische Veränderungen unter den für eine experimentelle Psychose üblichen Versuchsbedingungen.** Anaesthesist 30:251–256
5. Doenicke A, Kugler J, Mayer M, Angster R, Hoffmann P (1992) **Ketamin-Razemat oder S-(+)-Ketamin und Midazolam. Die Einflüsse auf Vigilanz, Leistung und subjektives Befinden.** Anaesthesist 41:610–618
6. Engelhardt W, Stahl K, Hartung E (1996) **Recovery after short anaesthesia with racemic or S-(+)-ketamine. A randomized, double blind, crossover study in volunteers.** 11th World Congress of Anaesthesiologists, Sydney
7. Engelhardt W, Stahl K, Marouche A, Hartung E, Dierks T (1994) **Ketamin-Razemat versus S-(+)-Ketamin mit oder ohne Antagonisierung mit Physostigmin. Eine quantitative EEG-Untersuchung an Probanden.** Anaesthesist [Suppl 2] 43:S76–S82
8. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K (1993) **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method.** Br J Anaesth 70:666–671
9. Hering W, Geisslinger G, Kamp HD, Dinkel M, Tschaikowsky K, Rügheimer E, Brune K (1994) **Changes in the EEG power spectrum after midazolam anaesthesia combined with racemic or S-(+)- ketamine.** Acta Anaesthesiol Scand 38:719–723
10. Kharasch ED, Labroo R (1992) **Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes.** Anesthesiology 77:1201–1207
11. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Brown MB Jr, Charney DS (1994) **Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses.** Arch Gen Psychiatry 51:199–214
12. Lübke N, Bornscheuer A, Seitz W, Kirchner E (1991) **Aufwachenverhalten nach Ketamin/Midazolam-Narkosen bei Eingriffen am Knie. Ein Doppelblindvergleich Ketamin-Razemat vs. S-(+)-Ketamin.** Anaesthesist [Suppl 2] 40:S255
13. Marietta MP, Way WL, Castagnoli N, Trevor AJ (1977) **On the pharmacology of the ketamine enantiomers in the rat.** J Pharmacol Exp Ther 202:157–165
14. Pfenninger E, Baier C, Claus S, Hege G (1994) **Untersuchung zu psychometrischen Veränderungen sowie zur analgetischen Wirkung und kardiovaskulären Nebenwirkungen von Ketamin-Razemat versus S-(+)-Ketamin in subanästhetischer Dosierung.** Anaesthesist [Suppl 2] 43:S68–75
15. Ryder S, Way WL, Trevor AJ (1978) **Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice.** Eur J Pharmacol 49:15–23
16. Schüttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D, Sheiner LB (1987) **Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man.** J Pharmacokinet Biopharm 15:241–253
17. Thiel A, Adams HA, Fengler G, Hempelmann G (1992) **Untersuchungen mit S-(+)-Ketamin an Probanden. Computerisierte EEG-Analyse und transcranielle Dopplersonographie.** Anaesthesist 41:604–609
18. Vollenweider FX (1992) **Die Anwendung von Psychotomimetika in der Schizophrenieforschung unter besonderer Berücksichtigung der Ketamin/PCP Modell-Psychose: Vorläufige Resultate einer PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-Studie mittels (18F)-Fluorodeoxyglukose bei gesunden Probanden.** Sucht 38:117–118
19. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AL (1980) **Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients.** Anesthesiology 52:231–239
20. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ (1985) **Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers.** Br J Anaesth 57:197–203