**Overordnet  
Definition**Generel anæstesi er synonymt med fuld narkose og fuld bedøvelse.   
Den *reversible* tilstand er forbundet med

**Generelanæstesi (gasanæstesi)**

* Bevidsthedssuspension (søvn)
* Analgesi (smertefrihed)
* Amnesi (hukommelstab)
* Immobilitet (tab af reflekser)
* Paralyse (skeletmuskel-afslapning)

**Koncentrations-effekt-kurve**Generelanæstetikas koncentrations-effekt-kurve kendetegnes ved en graf der med et lille koncentrationsinterval pludseligt stiger voldsomt. Dette skyldes at patienten bevæger sig fra en tilstand af bevidsthed til en tilstand af bevidsthedstab i en relativt brat overgang.   
Denne slags pludselige overgang (og dermed stejle koncentrations-effekt-kurve) er farmakologisk atypisk.

**Administration**Generel anæstesi optages med få undtagelser ved

* Intravenøs injektion
* Herunder opioider (se emne)
* Inhalation (gasanæstesi)
* Herunder volatile fordampningsvæsker og lattergas (dinitrogenoxid/kvælstofforilte)

**Virkningsmekanisme (jf. bogen)**  
Virkningsmekanismen for generel anæstetika er kun delvist klarlagt.   
  
Lipidopløselighed  
Det er påvist at der findes en direkte korrelation mellem lipidopløseligheden af generelanæstetisk farmaka og potensen af samme. Korrelationen skyldes (som minimum primært) at de generelanæstetiske molekyler binder til *hydrofobe* lommer i specifikke membranproteiner (dvs. hydrofobe aminosyresekvenser i den proteinernes tertiære struktur) – herunder ionkanaler. Gennem disse hydrofobe lommer udøver de deres anæstetiske effekt:   
  
Ion-kanal-påvirkning

* *GABAA-receptorer (øgning af en hæmmer)*

Næsten alle generelanæstetiske farmaka forstærker neurotransmitteren GABA’s virkning på GABAA-receptorer, hvormed de nedsætter neuronexcitabilitet.

Gasanæstetika   
Binder til både α- og β-subunit på GABAA-receptor (N2O har dog ingen effekt herpå!)

IV-anæstetika  
Binder kun til β-subunit på GABAA-receptor

* *Dobbeltporede K+-kanaler (øgning af en hæmmer)*Aktiveres ved relativt lave koncentrationer og reducerer neuronexcitabilitet (K+’s ligevægtspotential er mere negativt end hvilemembranpotentialet hvorfor vi ved aktivering forårsager hyperpolarisering.)  
    
  Gasanæstetika  
  Aktiverer dobbeltporede K+-kanaler (N2O spiller dog formentlig ingen rolle herpå)  
    
  ~~IV-anæstetika  
  Menes ikke at aktivere dobbeltporede K~~~~+~~~~-kanaler~~
* *NMDA-receptorer (hæmning af en excitator)*

Øger under normale forhold neuronexcitabiliteten under binding af glutamat.   
Ved hæmning nedsættes den NMDA-inducerede neuronrespons.

Gasanæstetika  
Inhiberer NMDA-receptorer (bl.a. en vigtig egenskab for N2O!)

IV-anæstetika  
Inhiberer NMDA-receptorer (bl.a. en vigtig egenskab for ketamin)

**Inhalationsanæstesi**Inhalationsanæstetika består uanset type af små, lipidopløselige molekyler som let diffunderer over alveolærmembranen – det betyder, at molekylerne let bevæger sig fra lunger til blod og tilbage igen. Desuden er de i stand til at passere blod-hjerne-barrieren (BBB).  **Potens og MAC**  
Inhalationsanæstetisk potens kan tolkes ud fra den minimale alveolære koncentration (MAC) – dvs. den alveolære gas-koncentration hvorved halvdelen (50 %) af befolkningen ej responderer motorisk på kirurgisk hudincision.   
  
1.2 x MAC: 95 % responderer ej på hudincision  
1.3 x MAC: 99 % responderer ej på hudincision.  
   
*Som det gerne skulle stå klart, er MAC omvendt proportionalt med potens*   
Hvis det kræver en høj alveolær gaskoncentration at bringe halvdelen af en eksponeret gruppe i fuld narkose, er potensen lav. Hvis det kræver en lille alveolær gaskoncentration at bringe halvdelen af en eksponeret gruppe i fuld narkose er potensen høj.   
  
*MAC angives (noget kontraintuitivt) ikke i koncentrationsenheder, men derimod i procent – hvis man har en MAC på 2 (dvs. 2%) for et bestemt gasanæstetikum, betyder det, at koncentrationen af gassen i alveolerne skal svare til 2 % af den samlede mængde gasser i alveolerne, før 50 % af populationen ville opnå fuld narkose ved brug af givne anæstetikum.*  
For dinitrogenoxid/lattergas vedkommende er MAC > 100 %. Det betyder, at uanset hvor store mængder lattergas en patient eksponeres for, vil lattergassen i sig selv ej være sufficient ift. at bringe denne i fuld narkose. Dinitrogenoxid skal altså anvendes kombineret ved ønske om fuld narkose.

MAC afgøres af den generelanæstiske potens

**Farmakokinetik***Et vigtigt kriterie for et brugbart gasanæstetikum er, at forholdet mellem gassens koncentration i arterielt blod (styrende for den farmakologiske effekt) konstant og hurtigt følger med gassens alveolære partialtryk (proportionalt med den alveolære gaskoncentration). Ved administrationsophør skal der altså ikke gå længe før blodkoncentrationen falder til subanæstetisk niveau. Således kan man løbende og hurtigt styre anæstesiens dybde og bringe patienten ud af bedøvelse. Et ideelt gasanæstetikum kendetegnes derfor ved 1) hurtig induktion (virkning) og 2) hurtig udluftning (elimination via lungerne) således man løbende kan korrigere patientens tilstand. Mere herom senere.*  
  
Absorption  
Via inhalationsluft over alveolærmembranen (absorberet når det når systemiske kredsløb)

Fordeling  
Via det arterielle blod: hurtigt til organer med høj perfusion (CNS), langsomt til organer med lav perfusion  
  
Elimination   
Via ekspirationsluft over alveolærmembranen (elimineret når det forlader det systemet)   
  
Metabolisering  
For langt størstedelen gælder det, at metabolisme forekommer i så ringe en grad (hvis overhovedet nogen), at den *ingen* praktisk rolle spiller på varigheden af generelanæstetisk effekt. Den farmakokinetiske profil er således udelukkende bestemt af gasmolekylernes bevægelse mellem blod og lunger – se næste afsnit om induktion og udluftning.   
  
Induktion/udluftning  
Induktion (tid fra inhalering til effekt) og udluftning (elimination via lungerne) afhænger af følgende faktorer

* *Fysiologiske faktorer*
* Alveolær respirationsrate
* Minutvolumen (CO)
* *Farmakologiske faktorer*
* Blodopløselighed (blod:gas fordelingskoefficient) 🡪 mere herom nedenfor
* Jo lavere, jo hurtigere induktion/udluftning
* Fedtopløselighed (olie:gas fordelingskoefficient) 🡪 mere herom nedenfor
* Jo højere, jo hurtigere induktion; men forsinket udluftning

Blodopløselighed (blod:gas fordelingskoefficient)  
Blod:gas fordelingskoefficienten demonstrerer forholdet mellem de molekyler, der efter optag i det systemiske kredsløb a) fortsat befinder sig i gasfasen og b) har bundet sig til plasmaproteiner (og dermed er gået i opløsning). Ligningen skrives således:  
  
B:G =

Det tilsigtes i klinisk brug at anvende gasanæstetika med en lav blod:gas fordelingskoefficient (betydende at få molekyler er gået i opløsning), da dette minimerer tiden mellem inhalering og induktion samt tiden mellem induktion og udluftning. Når et gasanæstetikum har stor tilbøjelig til at gå i opløsning med blodet (høj blod:gas fordelingskoefficient) er man nødt til at vente på at blodet er mættet (således molekylerne begynder at dissociere fra plasmaproteinerne) før stoffet kan frigives til og udøve sin effekt i targetvævene. Der skal altså indstilles en ligevægt før stoffet kan begynde at virke. Ligevægten skal helst indstille sig hurtigt (hvad er tilfældet ved lav opløselighed).

Lipidopløselighed (olie:gas fordelingskoefficient)  
Olie:gas fordelingskoefficienten siger noget om et gasanæstetikums lipidopløselighed, med hvilken vi tidligere konstaterede stod i korrelation til sammes potens.   
For at standardisere udregningen af forskellige anæstetikas lipidopløselighed ved brug af olie:gas fordelingskoefficientligningen (se nedenfor) anvendes olivenolie ved udregning som lipid.   
  
O:G =

Gasanæstetika med høj olie:gas fordelingskoefficient har en høj lipidopløselighed og er derfor mere potente end gasanæstetika med en lav olie:gas fordelingskoefficient.   
  
Olie:gas fordelingskoefficienten er omvendt proportional med MAC, da høj olie:gas fordelingskoefficient = høj potens. Potens, fandt vi ud af tidligere, er omvendt proportional med MAC.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **N2O** | **Sevofluran** |
| **Type** | Gasanæstetikum | Volatilt (væske) inhalationsanæstetikum (halogenerende) |
| **Virkning** | Hæmning af NMDA-receptorer 🡪 Nedsat neuronexcitabilitet i PNS og CNS | Positiv allosterisk GABAA-receptor-modulator 🡪  Nedsat neuronexcitabilitet |
| **Effekt** | Sederende Angstdæmpende  Endorfinfrigivende | Generel anæstesi, dvs:  - bevidsthedssuspension - analgesi  - amnesi  - immobilitet  - paralyse |
| **Indikationer** | Lokalanalgesi hos børn (nervøsitet) Ekstraktion af løsnede incisiver | Kirurgiske indgreb der fordrer generel anæstesi |
| **Kontraindikationer** | Psykotiske patienter  KOL Alkoholisme Graviditet | Feber Hypertermi (hedeslag) |
| **Bivirkninger** | Hypoxi (iltmangel) Bevidstløshed Kvalme | Antidiuretisk Kvalme Opkast Nedsat puls (bradykardi) Hypotension  Leversvigt (sjælden!) |
| **Interaktioner** | … | Forstærker:  Non-depolariserende muskalrelaksantia |
| **Administration** | Inhalering MÅ ALDRIG GIVES SOM 100 % DA PATIENT SKAL HAVE CO2 | Inhalering |
| **Kinetik og dynamik** | Blod:gas koefficient Lav 🡪 hurtig induktion/udluftning  MAC Over 100 % - generel anæstesi kan ved atmosfærisk tryk ikke opnås (derfor insufficient under kirurgiske indgreb) | Som al anden gasanæstetika (desuden levermetabolsime gennem CYP-systemet) |