

8



Sirkulasjonssystemet i fisk

Michael Axelsson¹, Katja Anttila², Rolf Erik Olsen³, Anthony P. Farrell⁴

¹Göteborgs universitet, ²Universitetet i Turku, ³Norges tekniske-naturvitenskapelige universitet, ⁴University of British Columbia

SAMMENDRAG

Alle voksne vertebrater har et sirkulasjonssystem, et internt ledningssystem, som forsyner vevet med oksygen og fjerner karbondioksid. Systemet er også viktig for transport av næringsstoffer, hormoner og komponenter i immunforsvaret. De ulike sirkulasjonssystemene i fisk består alle av en sentral pumpe (hjertet), et system av rør (vaskulære- og lymfatiskeårer), en væske (blod og lymfe) og et kontrollsystem (nevrale-, endokrine-, parakrine- og autokrine-faktorer) som regulerer transporten av disse komponentene. Selv om fisk deler disse grunnleggende fellestrekkene, er de også spesielle ved at de er vertebrater som puster i vann og ikke i luft. Disse funksjonene og noen av variasjonene mellom ulike arter fisk er beskrevet i dette kapittelet. I tillegg vil vi også se på endel funksjoner som kan være spesielt nyttige for fiskeoppdrett.

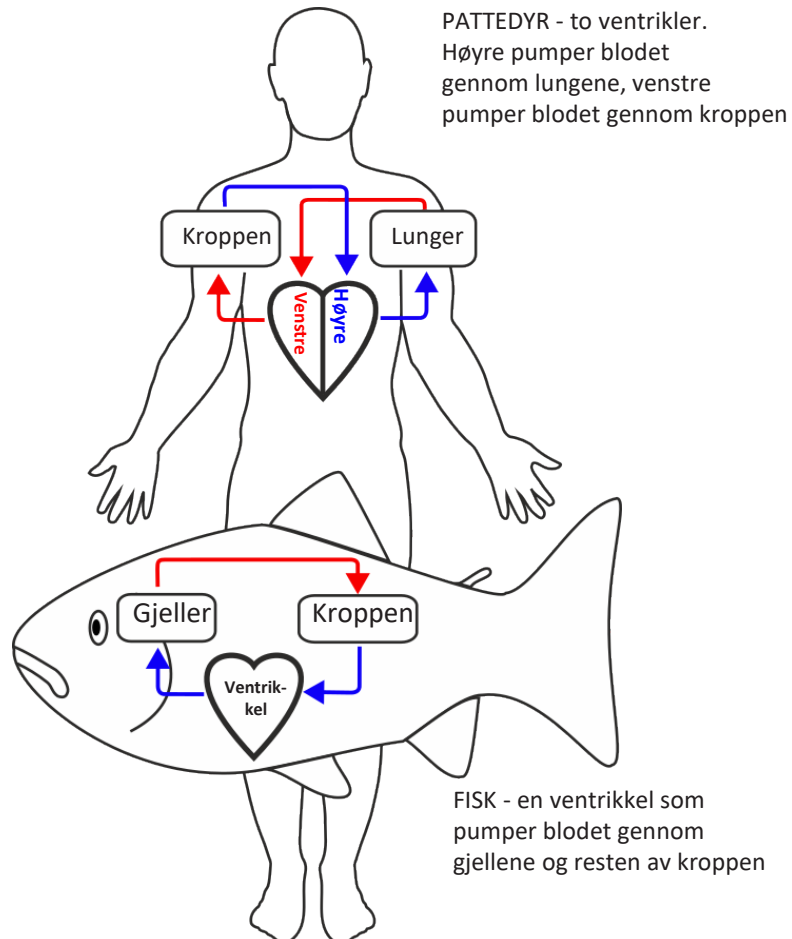
8.1 SIRKULASJONSSYSTEMET - INTRODUKSJON

8.1.1 Introduksjon

Alle vertebrater har ett sirkulasjonssystem. Oppbygningen har mange fellestrekk som går på tvers av grupper og arter. Men det er også mange forskjeller som er bestemt av gruppenes og artenes tilpasning til habitatet de lever i. Sirkulasjonssystemet består av en sentral pumpe (hjertet), og ett system av rør (vaskulært og lymfatisk system) hvor en væske (blod eller lymfe) sirkulerer kontinuerlig. Hjerte-karsystemet refererer ofte til hjertet, blodårene (arterier, arterioler (den minste typen arterier), kapillærer (de minste blodårene i kroppen), vener og venoler (den minste typen vener) og væsken inne i dem (blod). To viktige inndelinger av hjerte-karsystemet er den respiratoriske og den perifere sirkulasjonen. Respiratorisk sirkulasjon viser til de blodårene som går til og fra det respiratoriske organet, som i fisk er gjellene (med unntak av noen få lungefisk). Her tas oksygen opp fra omgivelsene og karbondioksid slippes ut i vannet. Den perifere sirkulasjonen refererer til blodårene som går til og fra kroppens ulike vev. Det lymfatiske systemet refererer til lymfeårer, lymfeknuter og lymfen som er i disse. Det råder stor uenighet i det vitenskapelige miljø om teleoster (ekte benfisk) har ett lymfatisk system eller ikke, og hvordan dette eventuelt er organisert. Utformingen av lymfesystemet vil også variere mellom arter. Fisk har også ett sekundært sirkulasjonssystem som er direkte forbundet med det primære sirkulasjonssystemet.

Hjertet i fisk består som hos andre vertebrater av hjertemuskulatur. Men i motsetning til mange andre vertebrater har fiskehjertet bare ett forkammer (atrium) og ett hjertekammer (ventrikkel). Hjertet er den viktigste pumpen som generer det blodtrykket som er nødvendig for å transportere blodet gjennom sirkulasjonssystemet. Hos alle virveldyr er sirkulasjonssystemet lukket. Det vil si at blodet pumpes gjennom kroppen uten at det forlater hjerte-karsystemet. Åpne systemer finnes i mange andre dyregrupper som hos insekter og mange bløtdyr. Den største fordel med et lukket system er at blodtrykket kan holdes høyere. Dette gir større blodstrøm (se avsnittet om grunnleggende hemodynamikk). Fisk har et seriekoblet sirkulasjonssystem som betyr at hjertet er i serie med gjellene, hvor gassutvekslingen finner sted, og systemkretsen, som består av alle andre organer i kroppen (**figur 8.1**).

Figur 8.1. Skjematisk bilde av sirkulasjonssystemet til mennesker og fisk som viser forskjellen mellom menneskets (og andre pattedyr, fugler og krokodiller) doble parallelle kretsløp og fiskens seriekoblede kretsløp der ventrikkelen pumper blodet gjennom både gjellene (gjellesirkulasjonen) og de resterende delene av kroppens organer (systemsirkulasjonen).



I mange dyregrupper varierer graden av parallellkobling, og hjertet kan pumpe blod gjennom ett eller flere gassutvekslingsorganer og en systemisk sirkulasjon. Slike koblinger kan man for eksempel finne i endel lungefisk. Hos fugler og pattedyr er delingen komplett hvor høyre halvdel av hjertet pumper blod til lungene mens venstre side pumper blod til systemisk sirkulasjon uten mulighet for blanding av venøst og arterielt blod.

Den viktigste rollen til sirkulasjonssystemet er å transportere de respiratoriske gassene oksygen og karbondioksid, næringsstoffer, hormoner og metabolitter til og fra kroppens forskjellige vev. Sirkulasjonen styres av en rekke faktorer som regulerer blodtrykket og blodstrømmen ved hjelp av justeringer i den vaskulære motstanden (resistansen). Dette inkluderer nervøs styring, hormonell regulering og en rekke andre faktorer som ofte fungerer lokalt.

I dette kapittelet vil vi gå gjennom sirkulasjonssystemet og starter med grunnleggende hemodynamikk (læren om de fysiske forhold som blodstrømmen i organismen er underlagt) før vi går videre til blodåresystemet og motoren i systemet, hjertet. Vi vil beskrive hvordan blodstrømmen reguleres og vil til slutt avslutte med en beskrivelse av blodets egenskaper.

8.1.2 Styring av blodstrømmen

Grunnleggende hemodynamikk

Hemodynamikk er vitenskapen om hvordan blodstrømmen går gjennom kroppen og de kreftene som er involvert i dette. Hemodynamiske faktorer som blodtrykk og blodstrøm

er sentrale i å forsyne vev med næringsstoffer og oksygen, samtidig som de transporterer bort avfall og karbondioksid. Ved å forstå hvordan blodstrømmen påvirkes, kan man bedre forstå hva som kan skje hvis noen av disse faktorene endres.

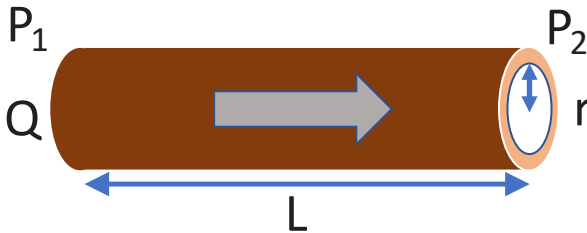
I utgangspunktet går blodstrømmen fra ett område med høy energi i væsken til ett område med lavere energi. I fisk er dette summen av potensiell energi (blodtrykket generert av ventrikkelen) og kinetisk energi (proporsjonal til halvparten av kvadratet av blodets hastighet). I det arterielle systemet bidrar blodtrykket til 90% av væskens energi. Men i sentrale vener øker bidraget av kinetisk energi i det venøse blodtrykket som er langt lavere enn det arterielle. Gravitasjonsenergi (eller gravitasjons-potensial-energi) er resultatet av vekten til blod relativt til hjertets posisjon. Dette vil ha stor innvirkning på blodstrømmen. Dette ser vi spesielt i oppreiste landdyr (f.eks. hvor blod samles i venene). I akvatiske dyr, vil det hydrostatiske trykket av det omkringliggende vannet forårsake en gravitasjonseffekt på trykket i blodårene (transmuralt trykk). I første omgang skal vi se på tre av de grunnleggende begrepene i hemodynamikk, strøm, trykk og motstand.

Hagen-Poiseuilles lov

Blodstrømmen gjennom et rørsystem er en funksjon av trykkfallet i rørsystemet og rørets motstand mot strømmen. Dette kalles resistans. Forholdet kan beskrives i en formel som noen ganger kalles Hagen-Poiseuilles lov og som kan sammenlignes med Ohms lov i en elektrisk krets (**figur 8.2**).

Blodstrømmen (Q) gjennom en blodåre bestemmes også av blodtrykkforskjellen mellom to punkter i det vaskulære systemet ($P_1 - P_2$) og motstanden mot blodstrømmen (vaskulær resistans, R .) Den enkle ligningen for blodstrømmen er $Q = (P_1 - P_2)/R$ (**figur 8.2**).

Blodstrøm $Q = \frac{(P_1 - P_2)}{R}$



Resistans $R = \frac{(8\eta L)}{\pi r^4}$

Figur 8.2. Blodstrøm gjennom en blodåre (Q) med de forskjellige variablene som påvirker strømmen. Øverst vises forholdet mellom trykkforskjellen ($P_1 - P_2$) og resistansen (R) som styrer blodstrømmen (volumstrømmen). Den nedre ligningen viser de faktorene som bygger opp R . η = viskositet av blod, L = lengde av blodåre, $p = \pi$ og r = radius av blodåre.

Blodstrøm (Q) er definert som volumet av blod som passerer gjennom hvert punkt i blodåren per tidsenhet. Normalt beskrives det som milliliter per minutt (ml/min) eller i liter per minutt (L/min). Den totale blodstrømmen fra hjertet kalles hjerteminuttvolumet (cardiac output), eller minuttvolumet om det er åpenbart at man snakker om hjertet. Den angis ofte kompensert for kroppsvekt. Det vil si liter blod per minutt pr kilo fisk (L/min/kg) for å lette sammenligninger mellom ulike fiskestørrelser og fiskearter. Man må imidlertid være forsiktig med ukritiske sammenligninger da det er mange andre faktorer som påvirker blodstrømmen.

Blodtrykk er definert som den kraften blodet utøver på en overflate av blodårens vegg beregnet vinkelrett på strømmen. SI-trykkenheten er pascal (Pa). Når man arbeider med blodtrykk benevnes dette ofte som kPa med prefikset k for 1000 (kilo). I fisk varierer blodtrykket som genereres av hjertet fra 1,5 kPa i piraja til omlag 12 kPa i forskjellige arter tunfisk. Til sammenligning er det gjennomsnittlige menneskelige blodtrykket omlag 13 kPa.

For å bruke Darcys lov må man måle trykkforskjellen mellom to punkter (P_1 - P_2). Uten trykkforskjell oppstår ingen blodstrøm gjennom det vaskulære systemet. Blodtrykket (potensiell og kinetisk energi), genereres av hjertet i den systoliske fasen av hjertesykklusen, dvs. når hjertets ventrikkel trekker seg sammen. Trykket faller så grunn av resistansen i blodårene, og er nær null og i noen tilfeller negativt når blodet kommer tilbake til hjertet.

Resistansen (R) defineres av er hvor mye motstand blodet møter når det strømmer fra punkt 1 (P1) til punkt 2 (P2). Resistansen hemmer blodstrømmen, og skyldes interaksjoner mellom flytende partikler og mellom flytende partikler og blodåreveggen. Hvis du ser på Darcys ligning, ser du at blodstrømmen reduseres jo større resistans du har. For å kompensere for dette må trykkforskjellen i systemet øke. Hvis vi i ligning $Q = (P_1 - P_2) / R$ (**figur 8.2**) ser nærmere på motstanden, så kan den beregnes i **figur 8.3** under:

$$R = \frac{(8 \eta L)}{\pi r^4}$$

Figur 8.3. De ulike faktorene som påvirker resistansen i et rør. η = blodets viskositet, L = blodårens lengde, $p = \pi$ og r = blodårens radius.

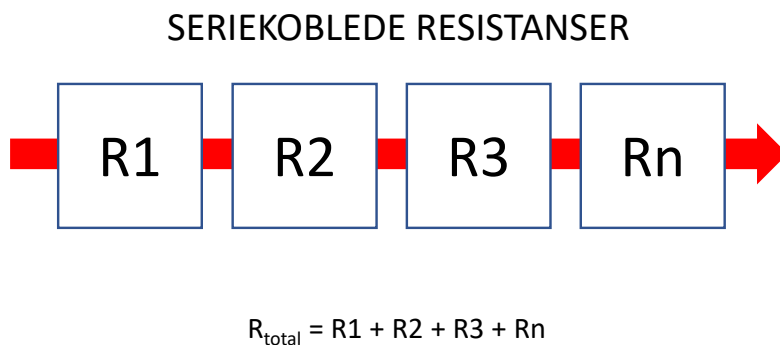
Hagen-Poiseuilles lov kan brukes i laminære strømmer (Reynolds' tall < ca. 2300) i sirkulære rørsystemer. Som vi ser over så er strømmen proporsjonal med trykkforskjellen ($P_1 - P_2$) som er en forutsetning for at en blodstrøm skal oppstå. Strømningshastigheten er også proporsjonal med viskositeten og lengden på blodåren over fjerde potens av blodårens indre radius. L er blodårens lengde. Som vi skal se under, så påvirkes blodets viskositet både av temperatur og innholdet av andre komponenter som røde blodceller og albumin. Enheten for viskositet er Pa ganger sekund ($\text{Pa} \cdot \text{s}$) = Ns/m^2 , eller Poise ($\text{dynes} \cdot \text{s}/\text{cm}^2$), hvor $1 \text{ Pa} \cdot \text{s} = 10 \text{ Poise}$. I fisk er det hovedsakelig de røde blodcellene, erytrocyttene, som påvirker blodets viskositet. Derfor vil volumprosenten av røde blodlegemer (hematokrit) dominere i tillegg til deres størrelse, form og deformerbarhet (fleksibilitet). Siden antallet røde blodceller har stor effekt på viskositet, er mange som mener at virveldyr, inklusive fisk, har en optimal hematokrit. Mens fordelene med flere erytrocytter er høyere oksygenkapasitet pr ml blod, så må dette balanseres mot kravet om at hjertet må utføre mer arbeid for å pumpe blodet rundt i kroppen. Dette øker sannsynligheten for blodpropp. Fisk har røde blodlegemer med en cellekjerne som de røde blodcellene til pattedyr mangler.

Siden kroppstemperaturen til eksoterme dyr påvirkes av omgivelsestemperaturen, har temperaturen også stor innflytelse på viskositeten til blodet i fisk. Temperaturen påvirker både væskefasen i plasma og deformerbarheten til de røde blodcellene. I kaldt vann er blodet mer viskøst og vanskeligere å pumpe. Derfor er det ikke overraskende at mange fisk benytter endringer i hematokrit som en del av sin fysiologiske tilpasning for å akklimatisere seg til sesongmessige temperaturvariasjoner. Endel fiskearter har stor evne til å regulere hematokrit ved å lagre bort de røde blodlegemene i milten når transportbehovet for oksygen er lavt. Dette anses som gunstig da viskositeten minsker noe som igjen reduserer resistansen (**figur 8.2**) og belastningen på hjertet (P1).

I ligningen ovenfor (**figur 8.3**) representerer L blodårens lengde. Imidlertid er den totale lengden på alle blodårer i fisk, i hvert fall på kort sikt, konstant, og kan derfor ikke brukes til å påvirke vaskulær resistans. Videre kan man se at resistansen har et omvendt forhold til 4 potens av blodårens indre radius (r^4). Dette betyr at radiusen til en blodåre har veldig stor betydning for resistansen, hvor små endringer i radius har stor effekt. Radius til de mindre blodårene, arterioler og metaarterioler, er hovedsakelig ansvarlig for å kontrollere motstanden i det kardiovaskulære systemet. Radiusen til blodårene i kroppen styres av lokale mekanismer og av hormoner og nerver.

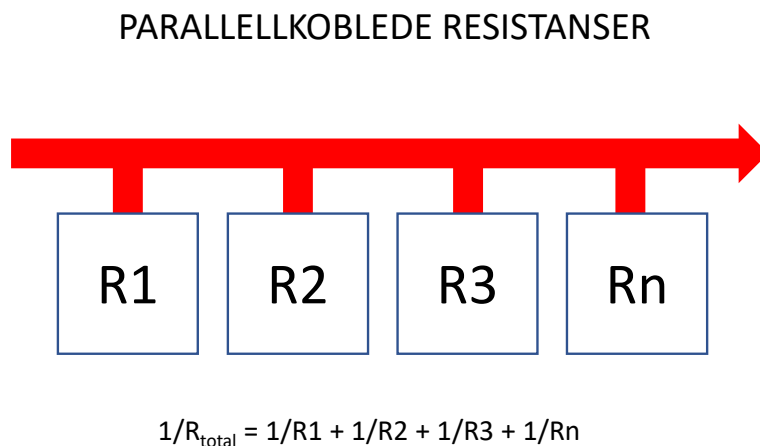
Resistansen til enhver blodåre kan beregnes hvis man kjenner P_1 , P_2 og Q (**figur 8.2**). I hjerte-karsystemet til de fleste dyr kan man sette P_2 til 0 (trykket i de sentrale venene før hjertet). Da blir formelen forenklet til $R = P_1 / Q$ for hele sirkulasjonen (fra aorta til atrium). Resistansen av hele systemet fra aorta til de sentrale venene kalles total perifer motstand (PRU – Perifer motstandsenhet) og har enheten kPa/ml/s. Eksempelvis er det gjennomsnittlige trykket i den ventrale aorta hos regnbueørret mellom 3,5 og 4 kPa og hjerteminuttvolumet ca. 10-15 ml/min/kg (0,17 – 0,25 ml/s/kg). Da vil den totale perifere resistansen være 20 -16 kPa/ml/s.

Den totale perifere resistansen er dynamisk og kan endres mye. Eksempelvis vil hardt fysisk arbeide redusere resistansen i blodårene som forsyner musklene som brukes i arbeidet. Dette skjer ved utvidelse av blodårene, vasodilasjon, i de aktive musklene. Dette kompliseres ved at resistansen øker i blodårene som forsyner mage-tarmkanalen (vasokonstriksjon) slik at blodstrømmen hit minskes når blodet trenges i muskelen. En annen kompliserende faktor hos fisk er at beregningen ovenfor inkluderer at de to kapillærsystemene gjellesirkulasjonen og systemsirkulasjonen er i serie med hverandre. Dette innebærer at begge bidrar til økning av den totale resistansen. Den totale motstanden til seriekoblede blodårer er lik summen av resistansene til hver blodåre (**figur 8.4**):



Figur 8.4. Alle seriekoblede motstander legges sammen, og hver del som er tilkoblet øker den totale motstanden. Et eksempel er gjellesirkulasjonen som er i serie med den systemiske sirkulasjonen.

I systemsirkulasjonen forgrener blodårene seg til forskjellige organer og danner deretter parallelle kretser. Den totale motstanden i parallelle blodårer beregnes som vist i **figur 8.5**. Dette betyr at i den totale resistansen reduseres i parallellkoblede systemer. Dette er årsaken til at resistansen til hvert enkelt organ er mye større enn den totale perifere resistansen.



Figur 8.5. Parallellkoblede motstander reduserer den generelle resistansen.

8.1.3 Blodårene, sirkulasjonsmønsteret og betydningen av hemodynamikk

Fisk som puster vann, har ett enkelt sirkulasjonssystem. Det vil si at blodet forlater hjertet, passerer gjennom gjellene og går deretter direkte til de systemiske blodårene. Omtrent 1/3 av blodtrykket som genereres av ventrikkelen, går tapt i vaskulær resistans i gjellene. Likevel er det dorsale arterielle blodtrykket tilstrekkelig til å overvinne den systemiske vaskulære resistansen som blir generert i resten av fiskens kropp slik at blodet returneres til hjertets sinus venosus for å bli pumpet ut på nytt igjen. Venøst blodtrykk er lavt, ofte mindre enn 1/10 av det sentrale arterielle blodtrykket.

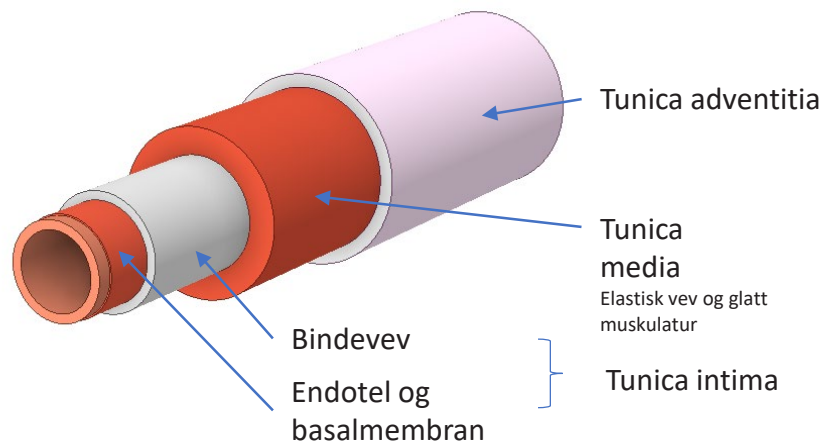
En enkelt ventral aorta leder alt blodet fra ventrikkelen til gjellene via bulbus arteriosus eller conus arteriosus. I elasmobrancher (haier, rokker og skater) er conus arteriosus fler-ventilert, kontraktil og hjelper blodstrømmen. I teleoster (ekte benfisk) er bulbus arteriosus

elastisk, trykk- og turbulens-regulerende for blodstrømmen før den når gjellene (se flere detaljer om anatomi i hjerteavsnittet). Alle typer blodårer i vertebrater (arterier, arterioler, kapillærer, venoler og vener) karakteriseres ved at de har et enkelt lag av endotel som fører innsiden, lumen. Hver type blodåre har imidlertid ulik arkitektur, og hver blodåre kan ha flere funksjoner utover det å være en kanal for blod.

Arterier er tykkveggede og elastiske blodårer. De tåler det høyeste blodtrykket som genereres, og med hvert hjerteslag lagrer de blodtryksenergi i de elastiske veggene som demper blodtrykkspulsen som forårsaker blodstrømmen under diastolisk fase (hjertet slapper av) slik at en får en jevnere blodstrøm. Den meget elastiske bulbus arteriosus er spesielt god på slik energilagring.

Det ytterste laget av en arterie, tunica adventitia, består av fibrøst vev. Mellomlaget, tunica media, inneholder varierende mengder av elastisk vev, vaskulære glatte muskelceller og kollagenfibre. De adventitielle og mediale lagene er tykkst nær hjertet, hvor elastisk vev dominerer i tunica media. Det indre laget, tunica intima, består av en indre elastisk basalmembran som omslutter det indre laget, endotelet (**figur 8.6**).

Figur 8.6. Skjematisk oppbygging av vevslagene i en arterie.



Arterioler er smalere og mer tallrike enn arterier. Arterioler mangler tunica adventitia og tunica media består hovedsakelig av innerverte sirkulære glatte muskelfibre. Det største trykkfallet i sirkulasjonen skjer over arterioler, som sammen med metaarteriolene står for den største regulering av blodstrømmen og som samtidig beskytter kapillærene mot overdrevent og potensielt skadelig blodtrykk. Arteriolar vasomotion (spontane svingninger i muskelspenningen i arterienes vegger) endrer vaskulær motstand lokalt og regulerer blodstrømmen til vevet som trenger det samtidig som det opprettholder et stabilt sentralt arterielt blodtrykk. For eksempel, dersom trykket fra hjertet øker (etter behov), må det være en kompensierende vasodilatasjon i arterier ett annet sted slik at det opprettholdes ett jevnt sentralt arterielt blodtrykk. Også det motsatte vil være viktig, hvis blodtrykket fra hjertet synker, så må det være vasokonstriksjon i arterier andre steder som holder blodtrykket oppe.

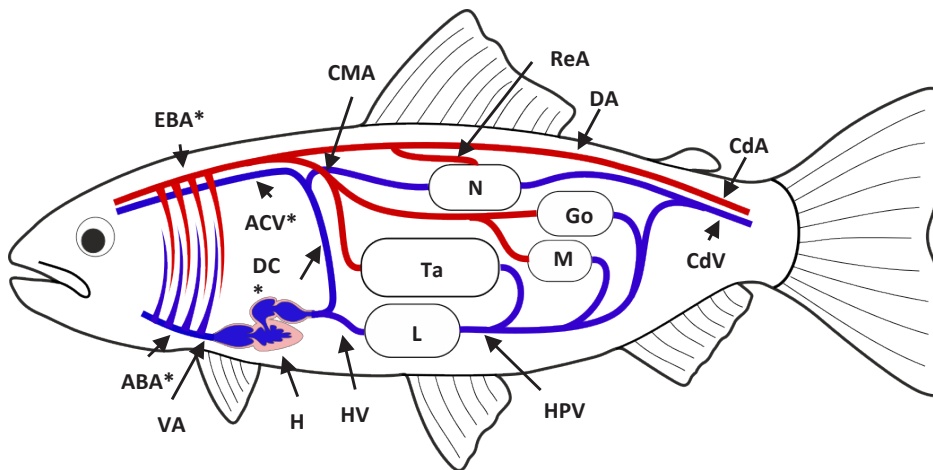
Kapillærene er de smaleste av blodårene i kroppen (diameter på 5-12 μm). Det er her diffusjonen og utvekslingen av næringsstoffer, gasser og avfall finner sted mellom vev og blod. De er betydelig mer tallrike enn arterioler, og fordi de er ordnet parallelt, er deres generelle vaskulære resistans mindre enn for de store arteriolene, til tross for at hver individuelle kapillær gir større motstand. Dette er en generell regel for parallelle kretser. Det stadig økende forgreningsmønsteret i sirkulasjonssystemet øker det totale vaskulære tverrsnittsarealet fra ventralaorta til kapillærer med flere potenser. Diffusjonen av stoffer over kapillærene er sterkt hjulpet av det enorme overflatearealet av kapillærene og at man her finner den laveste strømningshastigheten av blod i hele sirkulasjonssystemet. Effektiviteten øker også ved at diffusjonsavstanden fra blod til vev er liten siden en kapillær kun består av endotel og en tynn basalmembran.

For de fleste kapillærer fører filtrering av væske over kapillærveggen til en begrenset dannelse av interstitialvæske som bader cellene. Denne returneres til sirkulasjonssystemet via lymfatisk sirkulasjon og må ikke forveksles med det sekundære blodsystemet. I noen organer kan endotelet i kapillærene ha smale spalter, porer eller enda større paracellulære hull mellom endotelcellene (f.eks. lever, nyre), som tillater hydraulisk utveksling av større komponenter i plasma og noen ganger til og med celler (f.eks. milt). I motsetning til dette så er det kapillære endotelet i hjernen spesielt tett (tette tight junctioner) hvor kapillær væskefiltrering ville være farlig og til og med dødelig.

Venoler og vener som har større diameter er samleårer som returnerer blod til hjertet. Venoler samler blod etter at det har passert gjennom kapillærene. De har færre glatte muskelceller sammenlignet med arterioler, delvis fordi blodtrykket er mye lavere. Vener har langt tynnere vegger, men har ofte en større diameter sammenlignet med arterier fordi de lagrer det meste av blodvolumet i en fisk. Venoler og vener er både innervert og utviser vasomotio (spontane svingning i muskelspenningen i blodårenes vegger), som mobiliserer blodvolum og øker venøst blodtrykk.

8.1.4 Gjellenes (brankiale) sirkulasjonssystem

Når blodet forlater hjertet, går all blodstrømmen mot gjellene i ventralaorta som ligger i strupen og bak gjellespaltene på den ventrale siden av fisken. I gjellene fordeles blodet gjennom et parallelt forgreningsmønster til gjellenes sekundærlameller, de anatomiske strukturene hvor utvekslingen av oksygen og karbondioksid skjer. Deretter samles blodet i en rekke arterier som kulminerer i dorsalaorta som distribuerer blodet til systemisk eller perifer sirkulasjon. Dette arrangementet av blodårer i gjeller kalles gjellesirkulasjon eller brankial sirkulasjon (**figur 8.7**). Det er store anatomiske forskjeller og nyanser i sirkulasjonssystemet mellom ulike fiskearter. Her vil vi fokusere på det som er felles i benfisk, hvor vi også finner de aller fleste oppdrettsartene.

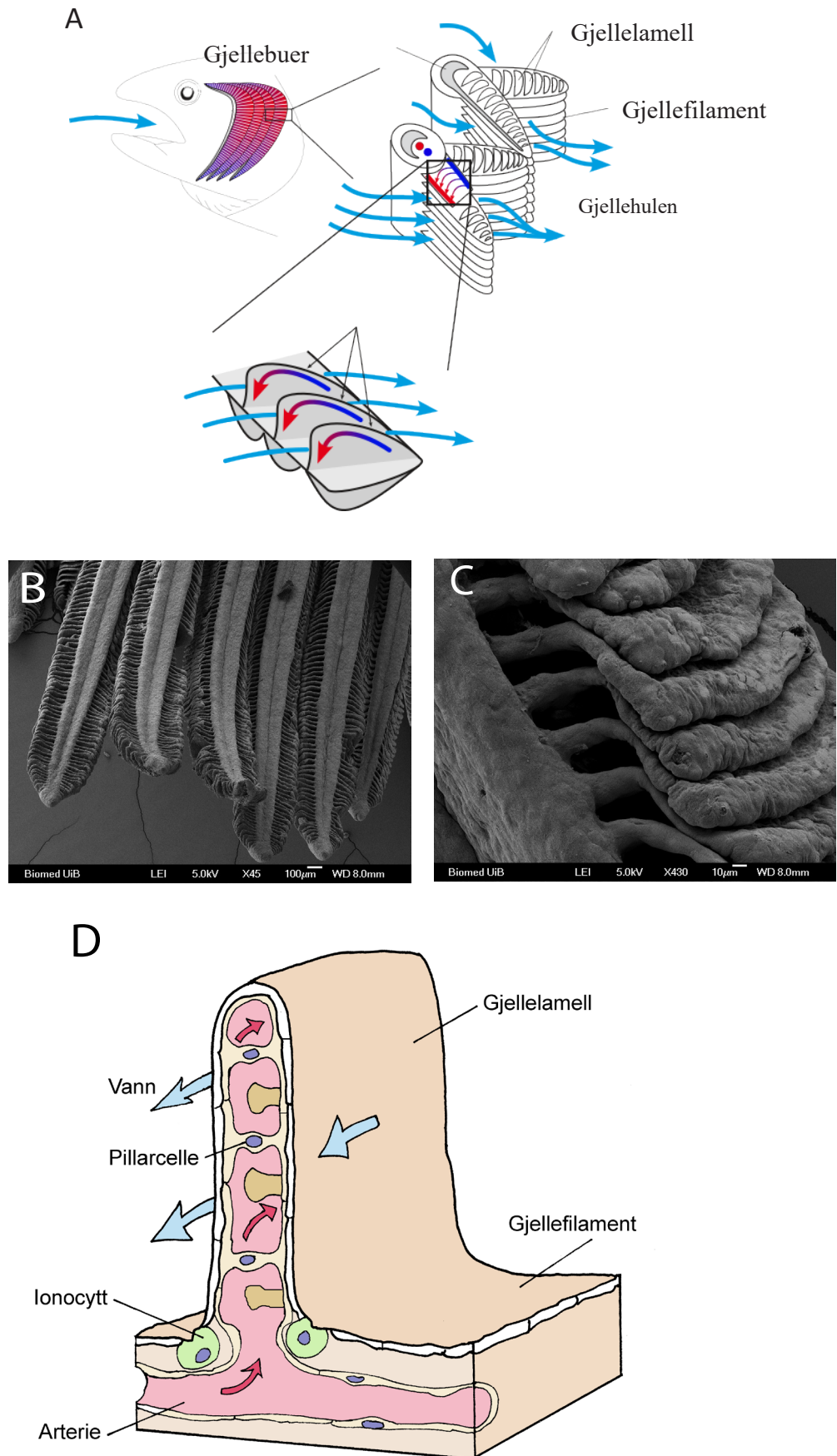


Figur 8.7. Sirkulasjonssystemet til en teleost fisk som viser hovedtrekkene i sirkulasjonssystemet der gjellesirkulasjonen og systemisk sirkulasjon er koblet i serie. ABAs, afferente gjellearterier, ACV, anterior kardinalvene; CdA, kaudal arterie; CdV, kaudalvene; CMA, celiacomesenteriskarterie; DA, dorsalaorta; DC, ductus Cuvieri; EBAs, efferente gjellearterie; GO, gonade; Ta, mage-tarm; H, hjerte; HPV, hepatisk portalvene; HV, hepatisk vene; N, nyre; L, lever; NyA, nyre arterie; M, milt; VA, ventralaorta. * er bilaterale par hvor bare en blodåre er merket av på figuren.

Benfisk har åtte gjellebuer, fire på hver side. Størrelsen på hvert par kan variere og vil påvirke det totale arealet av de sekundære lamellene som er på gjellebuene. Men det påvirker ikke det grunnleggende mønsteret av blodårer i hver enkelt lamell. Blodårer som kommer inn i gjellene, kalles afferente blodårer.

En afferent gjellearterie finnes i hver gjellebue hvor den beskyttes av en benet struktur som danner bueformen. Vinkelrett fra denne gjellebuen projiseres ett pent ordnet og tett arrangement av primære gjellefilamenter. Det finnes to primære gjellefilamenter på hver gjellebue. Disse er ordnet i en V-form (**figur 8.8A**).

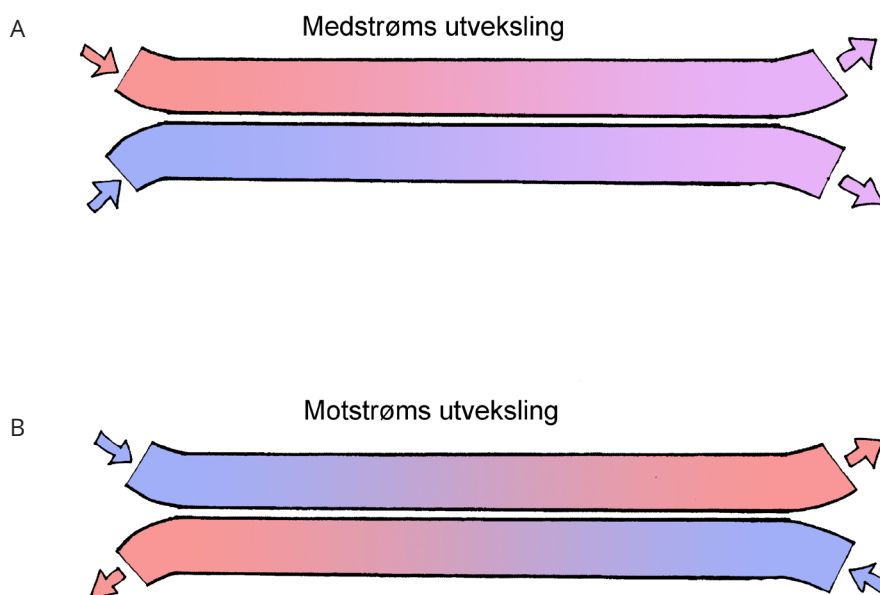
Figur 8.8. A) Detaljert fremstilling av gjellesirkulasjonen som viser hvordan vann og blod strømmer gjennom gjellene. **B)** og **C)** viser henholdsvis elektronmikroskopiske bilder av primære og sekundære gjellefilamenter. **D)** Ett filament med tilhørende endotel, blodårer og pilarceller.



Afferente filamentarterier forgrener seg vinkelrett fra den afferente gjellearterien. Disse strekker seg langs hele lengden av hvert filament hvor de gradvis reduseres i diameter mot spissen. De afferente filamentarteriene ligger på innsiden av V-formen og ligger mot hverandre. Hvert filament har mange parallelle sekundære lameller på den øvre og nedre overflaten. Disse lamellene står ut som vertikale løvblader og kan ha en 2-D form som varierer fra noe nær trekantede til nesten firkantede alt avhengig av art og alder på fisken. **Figur 8.8 B og C** viser elektronmikroskopiske bilder av primære og sekundære gjellefilamenter i atlantisk laks. Blodet når øvre og nedre lameller via en enkelt afferent arteriole for hver lamell. Mange forgreninger vil så produsere ett «vaskulært ark» i sekundærlamellen som opptar ca 85% av 2-D-området av hver lamell. Det gjenværende arealet består av ett ordnet arrangement av pilarceller som stabiliserer lamellstrukturen (**figur 8.8D**).

Efferent er prefikset for blodårer som går ut av gjellene. Den efferente siden av lamellene er på utsiden av V-formen og er bratt, nesten vinkelrett på filamentet. Blod samles derfor og mates inn i en kort efferent arteriolelamell som kommer inn i den efferente filamentarterien på utsiden av V-formen. Efferente filamentarterier går sammen med de efferente gjellearteriene som kombineres til en dorsalaorta (**figur 8.7**). Måten disse kombineres på varierer mellom arter.

Den viktigste konsekvensen av en slik gjelleanatomi er at blodet inne i sekundærlamellene strømmer i motsatt retning av vannstrømmen som passerer lamellene. Dette kalles motstrømsprinsippet (counter current exchange) og fører til at blodet hele tiden strømmer mot vann med stadig høyere konsentrasjoner av oksygen. Når blodet først møter oksygen, vil det ha lav oksygenmetning, og vil derfor ta opp oksygen ved diffusjon ned en gradient fra vann som allerede har mistet mye oksygen på sin vei gjennom gjellene. Når blodet strømmer videre vil det hele tiden møte vann med høyere oksygenmetning siden det vannet ikke har gitt fra seg så mye oksygen. Til slutt vil godt oksygenert blod møte helt ferskt sjøvann og fullføre oksygeneringen av blod. Dette vil føre til at blodet vil ha en metning på opp til 90% av det som er i vannet (**figur 8.9**). Alternativet for slik oksygenoverføring er å benytte medstrømsprinsippet. Her følger blodstrømmen og vannstrømmen hverandre. Dersom dette hadde vært tilfelle, ville man aldri oppnådd høyere oksygenmetning i blodet enn like under 50% av det som finnes i vannet.



Figur 8.9. Motstrøm og medstrøm prinsippet. A) I medstrøms utveksling følger blodet og vannet samme retning. Utveksling av oksygen skjer inntil metningen hos begge er nesten like, vanligvis mindre enn 50% av vannets opprinnelige metning B) Ved motstrømsprinsippet strømmer blodet mot vann med stadig høyere metning og siden blodet hele tiden tar til seg oksygen ned en konsentrasjonsgradient vil metningen blodet har til slutt være på opp til 90% av vannets oksygenmetning.

Det store overflatearealet til en lamell, som gir vanntilgang på begge sider, er ideell for gassutveksling gjennom diffusjon. Det bremser også hastigheten på blodet over sekundærlamellene slik at en rød blodcelle kan ta omkring 1s for å passere en lamell. Dette er tilstrekkelig tid for at hemoglobinet i de røde blodcellene kan oppnå full metning. Denne gjelleanatomien har vist seg praktisk for de som slakter fisk. Et enkelt kutt gjennom strupen vil kutte ventralaorta og fiskehjertet vil fortsette å pumpe til sirkulasjonssystemet nesten er tomt for blod selv når det ikke er hjerneaktivitet. Hjertets myogene natur betyr at det kan fortsette å slå og pumpe uten hjerneaktivitet. Å holde fisken nedsenket i vann vil hjelpe blødningsprosessen ved å forsinke tiden det tar til blodproppene oppstår. Det å henge fisken vertikalt i luft vil derimot forlenge venøs retur til hjertet til tross for at det ikke er noen sirkulasjon. Kutting av en enkelt gjellebue er en mindre effektiv metode for utblødning siden blodet da vil fortsette å strømme gjennom de gjellebuene som ikke er kuttet.

Gjellene inneholder mange andre blodårer som er utenfor rammen av dette kapitlet. Eksempelvis vil grener av de efferente arteriene levere en psuedoforgrening foran gjellene (inklusive laksefisk) som forsyner øyeeplet med blod. Den hypobranchiale arterien leverer blod hovedsakelig til muskulaturen som styrer brystfinnene.

8.1.5 Den systemiske (perifere) sirkulasjonen

Dorsal aorta tar både en fremre rute (cephal) for å forsyne vev i hoderegionen med blod, og en bakre rute (kaudal) for å levere blod til resten av kroppen og haleregionen, samt til de indre organene i bukshulen (**figur 8.7**). Den er trykket mot og beskyttet av spinalutstikkene – hemalbuen (chevron). Dette er en serie buede benvekster som er plassert ventralt av de kaudale ryggvirvlene for å beskytte nerver og blodårer.

Den første store grenen av dorsalaorta er den enkle coeliac-mesenteriske arterien. Den vil levere arterielt blod til tarmvevet, leveren (leverarterien) og gonadene (gonade arterie). Ytterligere forgreninger vil også forsyne de øvrige områdene i kroppshulen (coelom). Et regulært arrangement av vinkelrette arterielle grener (segmental arteries) leverer blod til skjelettmuskulaturen og halen. Diameteren av dorsalaorta avtar mot halen etter hvert som blodstrømmen gradvis avtar med økt forgrening. I noen arter kan man se at den fjerde og noen ganger den tredje efferente gjellearterien strømmer direkte inn i den coliac-mesenterisk arterien.

Oppbyggingen av de venøse blodårene er på mange måter det motsatte av forgreningsmønsteret til arteriell blodtilførsel til kroppen og halemuskulaturen. Disse venene går regelmessig inn i kaudalarterien, som er lokalisert mot og ventralt til dorsal aorta innom den hemale buen. Blod i kaudalarterien kan strømme fremover til de lateralt parrede ductus Cuvieri, som lagrer blod og leder det til hjertets sinus venosus for pumping gjennom ventrikkelen. Noe av dette venøse blodet strømmer også til nyrene som ligger rett under den hemale buen i kroppshulen. Dette kan lage utfordringer i forbindelse med blodprøvetaking. En populær, og enkel, metode er kaudal halepunktering hvor man setter inn en sprøyte ventralt og godt bak anus til spissen berører den hemale buen. Dette gjør at man vil kunne få både venøst (kaudal vene) og arterielt (kaudal arterie) blod i sprøyten uten mulighet for å skille mellom de to.

Tarmvener (splanchnic) samler seg inn i leverportalvenen, som går direkte til leveren. Blod som tas fra leverportalvenen gir derfor god innsikt i hvilke næringsstoffer tarmen har absorbert og transporterer i blodet fra fordøyd mat. Metoden krever imidlertid mye øvelse før den beherskes. Leveren dreneres av flere korte leverårer som passerer gjennom bukshulen (laget av vev som skiller de coelemiske og perikardiale hulrommene) inn i sinus venosus.

En rekke vener, inkludert kardinalvenene, flyter bilateralt til hoderegionen og drenerer inn i de lateralt parrede ductus Cuvieri og sinus venosus. Ductus Cuvieri og sinus venosus er kontraktile og kan justere mengden av blod de lagrer.

8.1.6 Sekundær sirkulasjon

Fisk har også en ekstra komponent i sirkulasjonssystemet kalt sekundær sirkulasjon. Dette skal ikke blandes med lymfatisk sirkulasjon. Forskjellen mellom primær og sekundær sirkulasjon er at sekundær sirkulasjon stammer fra en rekke direkte forbindelser med smale årer, anastomoser, fra arteriene i primærsirkulasjonen, og ikke fra selve hjertet. Den andre for-

skjellen er at sekundærsirkulasjonen inneholder svært få røde blodlegemer. Noen fisk har mikrovilli på overflaten i området der sekundærsirkulasjonen starter som forhindrer røde og hvite blodlegemer fra å komme inn. Starten av sekundærsirkulasjonen er trakt-lignende strukturer som samler væske. Deretter kommer anastomosene vinkelrett ut av en primærarterie. Her følger væsken lange (100 – 400 µm) kronglete baner før de re-anastomoserer med naboårer og danner gradvis større arterier. Den sekundære sirkulasjonen inneholder dermed arterier, arterioler og kapillærer etterfulgt av samlevenoler og vener som til slutt smelter sammen med den primære sirkulasjonen.

Mengden og fordelingen av primær- versus sekundær-sirkulasjon varierer betydelig mellom arter. Generelt har benfisk sekundær sirkulasjon i eller nært eksternt vev, eller bukhu- len. Disse inkluderer hud, skjell, finner, gjeller, munnhulen (buccal cavity) og bukhinnen (pe- ritoneum). Det eksakte volumet av væske i sekundær sirkulasjon er ukjent, men er i mange fisk foreslått å være 1.5 ganger volumet av den primære sirkulasjonen. Mens strukturen til den sekundære sirkulasjonen er godt kjent, er funksjonen i beste fall uklar. Siden skjelett- muskulatur og mage-tarmkanalen mangler sekundær sirkulasjon ser det ut til at den ikke har noen rolle i å returnere protein og interstitiell væske tilbake til primærsirkulasjonen. Men siden gjeller, hud og finner forsynes med betydelige volumer fra den sekundære sir- kulasjonen, kan det være at den er involvert i beskyttelse av de mest utsatte vevene fra mil- jøet. Det er også foreslått av den kan kontrollere finner, og ha en immunologisk funksjon.

8.2 HJERTET

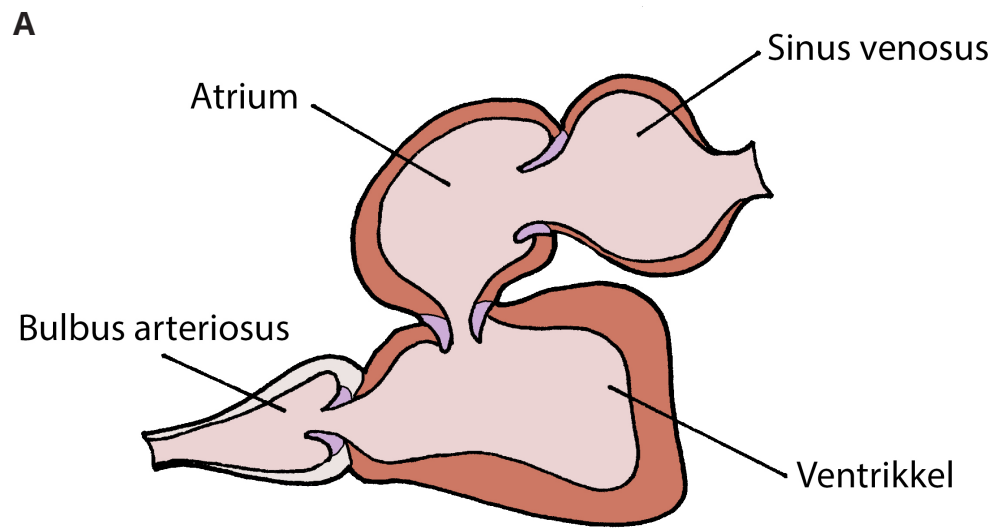
Fiskehjertet, som hjertet i andre vertebrater, er en pumpe drevet av hjertemusklér som trekker seg rytmisk sammen (hjerteslag) og er styrt av pacemakerceller i hjertet. Her gene- rerer de aksjonspotensialer som sprer seg gjennom hjertet og initierer sammentrekningen av muskulaturen, den systoliske fasen av en hjertesyklus (se nedenfor). Hjertekontraksjon øker blodtrykket og hos de fleste fiskearter er det nok til å drive blodet gjennom hele sir- kulasjonen.

Fiskehjertet er generelt lite sammenlignet med andre virveldyr og utgjør i de fleste arter bare ca 0,1% av kroppsmassen. Imidlertid vil den relative ventrikkelmassen variere mye. Salmonider er aktive dyr med en stor ventrikkel, og i svært aktive arter som tunfisk er ven- trikkelen om lag 0,4% av kroppsvekten og langt kraftigere. Kaldvannstilpassede fiskearter, som isfiskgruppen (Channichthyidae), har også relativt store hjerter (0,4%). I motsetning til den humane ventrikkelen, så er fiskens ventrikkel svært plastisk. Relativ ventrikkelmasse i salmonider vil for eksempel reduseres ved akklimatisering til varmt vann og kan øke ved kjønnsmodning i hanner, men ikke i hunner. Årsaken til, og hva fisken tjener på slike varia- sjoner, er ikke inngående studert. Men den kan reflektere det faktum at ventrikkelmassen øker ved vanlig vekst hovedsakelig gjennom celledeling og ikke ved hypertrofi (økning i cellestørrelse). I sebrafisk kan ventrikkelbiter vokse tilbake igjen dersom de er fjernet ved kirurgi. Fiskehjertets ventrikkelvegg har to distinkte histologiske og funksjonelle lag. Ett ytre kompakt lag (stratum compactum) og et indre svampete lag (stratum sphongiosa), der førstnevnte er svært godt utviklet i aktive svømmere.

8.2.1 Anatomi og blodstrømmen gjennom hjertet

Hjertet til alle vertebrater består av hjertemuskelatur, som i det minste utad ligner på van- lig tverrstripet skjelettmuskulatur. Hjertet er omgitt av et perikardium (hjertesekk). I fisk plasseres hjertet ventralt langt fremover i kroppen. På grunn av denne plasseringen mot gjellene kalles fiskehjertet også det brankiale hjertet. Det består av fire deler som er koblet i serie. Det er sinus arteriosus, forkammet (atrium, hjertekammeret (ventrikkel) og bulbus arteriosus (conus arteriosus, eller bulbus cordis i haier) se **figur 8.10** og kapittel 2. Fiskens hjertesekk har flere funksjoner. Den bidrar til å skape et undertrykk som gjør at venetrykket faller under 0. Dette øker trykkforskjellen og dermed blodstrømmen i venen (se Perikardi- um - *vis a fronte* og *vis a tergo* nedenfor).

Figur 8.10. Hjertets anatomi, **A**, viser en skjematisk gjennomskjæring av et fiskehjerte med sine ulike hulrom. **B**, Et representativt fotografi av ett laksehjerte. Øverst ett tynnvegget atrium, etterfulgt av en kraftig ventrikkel og en bulbus arteriosus som peker fremover mot venstre. Sinus venosus ble ikke med da hjertet ble operert ut.



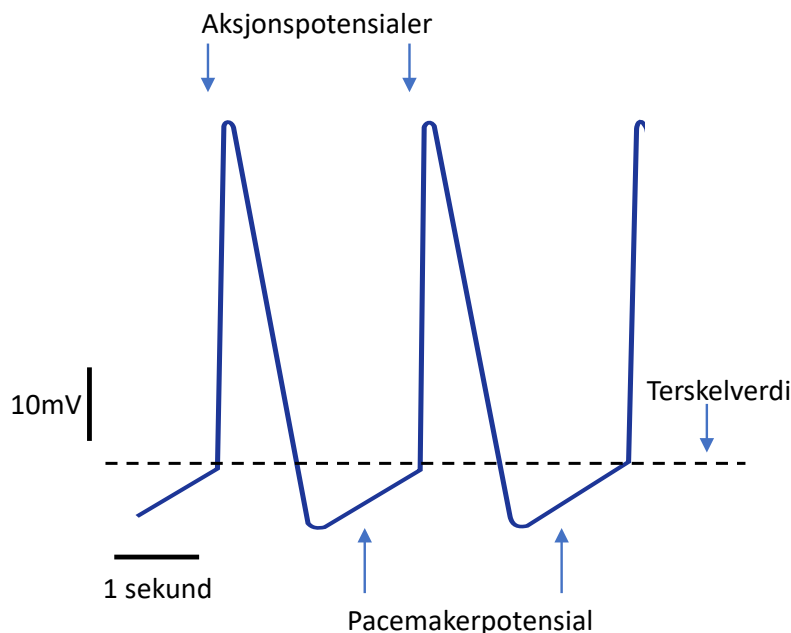
Sinus venosus tar mot det venøse og oksygenfattige blodet via venstre og høyre ductus Cuvieri fra de store venene og vener fra leveren. Hos noen fiskearter finnes noe hjertemuskulatur i veggene til sinus venosus, men det er ikke påvist i andre arter. Fra sinus venosus går blodet videre inn i atriet som vanligvis er relativt stort (omtrent samme volum ventrikkelen). Atriet har en relativt tynn vegg med lite muskulatur. Dette betyr at trykket som det genererer i den systoliske fasen er lavt. Atriets funksjon er å motta blodet fra sinus venosus og lede det videre til ventrikkelen. Fyllingen skjer når atriet kontraherer. Ventrikkelen er den delen av hjertet som genererer det ventrale blodtrykket i aorta. Denne har derfor en tykkere og kraftigere hjertemuskel. Ventrikkelen utgjør 60-85% av hjertets totale vekt. Utseendet på ventrikkelen kan variere fra en rund "sekk-lignende" form i for eksempel pirajaer og noen haier, til pyramideformede (trekantede) som man finner i laksefisk og tunfisk. Den fjerde delen av hjertet kalles i brusfisk (og noen evolusjonært tidlige benfisk) for conus arteriosus (også kalt bulbus cordis siden den regnes for å være en del av hjertet). Den inneholder litt hjertemuskel og er kontraktil. I de fleste benfisk mangler hjertemuskel og den kalles i stedet bulbus arteriosus på grunn av at den her regnes som en del av det blodåresystemet. Hos disse artene inneholder den store mengder elastisk vev og litt glatt muskulatur (glatt muskulatur som finnes rundt blodårene). Funksjonen er delvis å dempe trykket som genereres av ventrikkelen, men også å opprettholde en jevn blodstrøm gjennom det vaskulære systemet i den diastoliske fasen. Dette kalles Windkessel-effekten.

Blodstrømmen gjennom hjertet styres av klaffer som forhindrer tilbakslag av blod. Disse finnes mellom sinus venosus og atrium, mellom atrium og ventrikkel, og mellom ventrikkel og bulbus arteriosus. I elasmobrancher er det også flere klaffer i conus arteriosus.

8.2.2 Membranpotensialer i hjertemuskelen

Fiskehjertet er, som i alle andre virveldyr, myogent. Det betyr at det er pacemakerceller i hjertet som starter kontraksjonen av hjertemuskelen. Til sammenligning er hjertet i insekter nevrogen og må motta et signal fra nervesystemet for å kontrahere. Pacemakerne er en type omformede hjertemuskulceller som i fisk er lokalisert til sinus venosus, i overgangen mellom sinus venosus og atriets, og noen ganger i andre deler av hjertet.

Pacemakercellene depolariseres med jevne mellomrom. Dette genererer ett aksjonspotensial som gir hjertet sin basale rytme (**figur 8.11**). Frekvensen er avhengig av temperatur, signaler fra det autonome nervesystemet og sirkulerende hormoner. Hjertefrekvensen varierer fra noen få slag per minutt til ca 120 slag/min. I tunfisk og noen tropiske fiskearter kan rytmen overstige 200 slag/min.

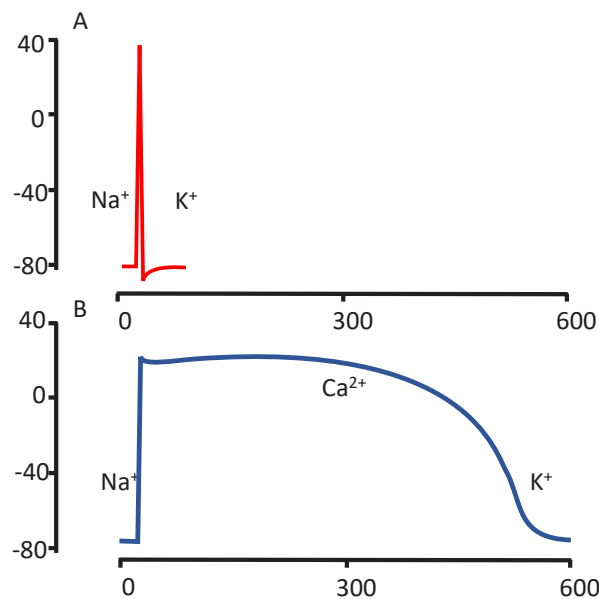


Figur 8.11 Endringer i membranpotensialet for en pacemakercelle. Pacemakerpotensialet, er i motsetning til hvilepotensialet i en hjertemuskulcelle ikke stabilt, men nærmer seg sakte en terskelverdi. Når denne verdien oppnås genereres ett aksjonspotensiale.

Aksjonspotensialene fra pacemakercellene spres via et ledningssystem som hos fisk ikke er like godt utviklet og veldefinert som hos pattedyr. Hos fisk kan aksjonspotensialene også bevege seg via såkalte rørkontakter (gap junctions) som danner elektriske synapser mellom cellene. Det betyr at signalene kan bevege seg mellom celler uten involvering av reseptorer og transmittersubstanser. Aksjonspotensialet fra pacemakercellene spres seg først til hjertemuskulcellene i sinus venosus (dersom det finnes muskelceller her). Deretter går signalet til muskelcellene i atriets og litt senere til alle muskelcellene i ventrikkelen. I elasmobranchene spres aksjonspotensialet seg også til muskelcellene i conus arteriosus. Dette gir en koordinert og gradvis sammentrekning av de ulike delene av hjertet (se hjertesyklusen nedenfor).

Membranpotensialet til muskelcellene i hjertet skiller seg fra det i pacemakercellene. Den viktigste forskjellen er at hjertemuskulcellene ikke lager et pacemakerpotensial, men har ett stabilt hvilemembranpotensial (**figur 8.12**). Når aksjonspotensialet fra en pacemakercelle aktiverer hjertemuskulcellen, vil en koordinert åpning og lukking av ionspesifikke kanaler i cellemembranen forårsake vandring av elektrisk ladede ioner av natrium, kalium og kalsium. Kalsium gir det karakteristiske plataet i aksjonspotensialet (200-400 ms) som forhindrer hjertemuskulcellene i å trekke seg sammen tetanisk. Tetanisk kontraksjon betyr at hjertet ikke ville rekke å slappe av mellom impulsene, og ville forhindret at hjertet går gjennom de synkroniserte diastoliske og systoliske fasene. Dette skiller seg fra nerveceller og skjelettmuskulceller der aksjonspotensialet hovedsakelig skyldes ionestrømmer av natrium og kalium.

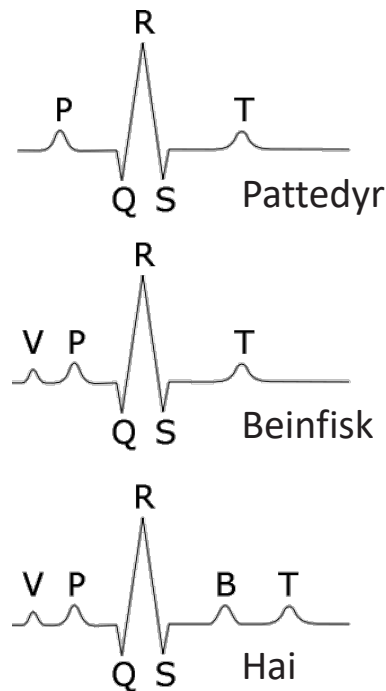
Figur 8.12. Utseendet til aksjonspotensialet i en skjelettmuskelcelle (A, rødt) og en hjertemuskelcelle (B, blått). Merk ionestrømmene som er ansvarlige for depolarisering og repolarisering og for platået i hjertemuskelcellen.



8.2.3 Elektrokardiogram - EKG

Det er vanskelig å måle den intracellulære elektriske aktiviteten i hjertet direkte (**figur 8.12**), men det er mulig å måle hjertets totale elektriske aktivitet ved hjelp av elektroder. Dette kan gjøres direkte på hjertet eller via elektroder plassert under skinnen eller i mange ferskvannsfisk direkte gjennom vannet. Man vil da få ett elektrokardiogram (EKG). EKG viser summen av alle elektriske signaler (depolariseringer og repolariseringer) i hjertemuskelvevet. Det vil derfor bestå av en rekke "topper" som representerer den totale elektriske aktiviteten i de ulike delene av hjertet i løpet av en hjertesyklus. **Figur 8.13** viser tre idealiserte EKG-registreringer, øverst et EKG fra et pattedyr, i midten et EKG fra en benfisk, og i bunnen et EKG fra en bruskfisk. Den første toppen kalles P-toppen og representerer den elektriske aktiviteten til atriet (i andre vertebrater begge atrier). Deretter kommer QRS-komplekset som består av tre toppe, Q, R og S som representerer depolariseringen av ventrikkelen (i resten av vertebratene begge ventriklene). Den siste klare toppen er T-toppen som oppstår når ventrikkelmusklene repolariseres, det vil si at membranpotensialet gjenopprettes.

Hos bruskfisk og noen få benfisk som har hjertemuskel i sinus venosus, ser man noen ganger en liten topp kalt V-toppen som representerer depolariseringen av denne muskulaturen. I bruskfisk kan man også se en B-topp som representerer den elektriske aktiviteten til conus arteriosus hvor muskelen gjennomgår en depolarisering og repolarisering.

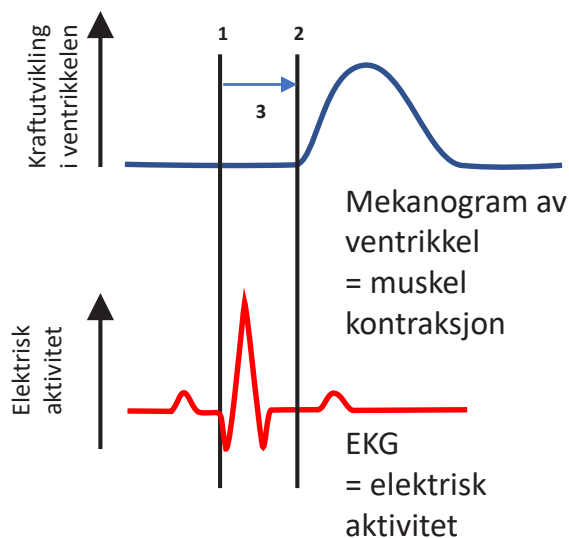


Figur 8.13. Skjematisk EKG fra pattedyr, beinfisk og bruskfisk. Ikke alle beinfisk og bruskfisk har en V-topp. Uten en V-topp ser et EKG fra beinfisk ut som et EKG fra et pattedyr. B-toppen er unik for haifisk og skyldes den elektriske aktiviteten i conus arteriosus (bulbus cordis).

8.2.4 Elektromekanisk kobling

Den elektriske aktiveringen av hjertet går forut for muskelkontraksjonen (systolisk fase). Denne tidsforsinkelsen (lagfasen) skyldes eksitasjons-kontraksjons-koblingen, og beskriver forholdet mellom den elektriske aktiviteten og den mekaniske kontraksjonen av muskulaturen i de ulike delene av hjertet (**figur 8.14**).

Eksitasjon-kontraksjons-koblingen er også ansvarlig for lagfasen man ser mellom starten av QRS-komplekset og utviklingen av kraft i hjertet (kontraksjon). Det første trinnet er at aksjonspotensialet til pacemakercellene genererer ett aksjonspotensiale i hjertemuskelcellene. Dette fører til at kalsiumkanaler kalt L-type åpnes i plasmamembranen (sarkolemma, SL) til hjertemuskelcellene. Kalsiumioner vil da strømme inn i myocytene (se også **figur 8.12**). Denne økningen i intracellulær kalsium fører til så frigjøring av kalsium fra de intracellulære kalsiumlagrene i det sarkoplasmatiske retikulum (SR). Dette kalles kalsiumindusert kalsiumfrigjøring, og bidrar til å opprettholde platået av aksjonspotensialet som er viktig for funksjonen til en annen type ionkanaler, Na⁺/Ca²⁺-kanaler (NCX).

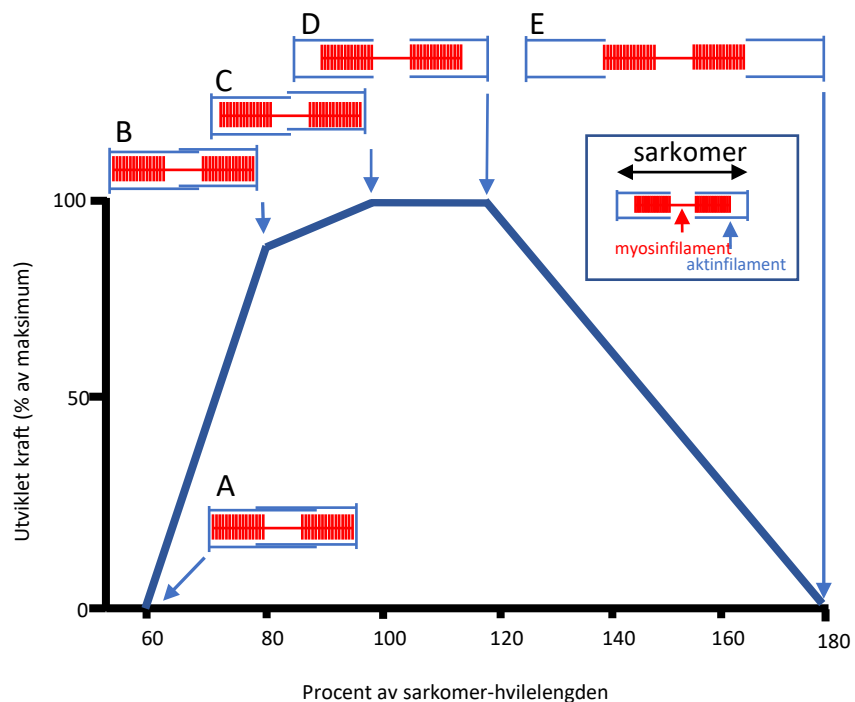


Figur 8.14. Forholdet mellom den elektriske aktiviteten til hjertemuskelcellene og den mekaniske aktiviteten (utviklingen av kraft). 1, starten av QRS-komplekset, starten på depolariseringen av ventrikkelen, 2, starten på muskelkontraksjonen, 3 latenstiden, tiden mellom den elektriske aktiviteten og den mekaniske aktiviteten (excitation-contraction coupling). Atriets depolarisering og mekaniske aktivitet vises ikke.

NCX-kanalen transporterer 3 Na⁺ og 1 Ca²⁺ i motsatt retning gjennom SL. Det ser ut til at NCX- og L-type Ca²⁺-kanalene i mange fiskearter kan generere et kalsium innsig som er tilstrekkelig til å aktivere maksimal sammenrekning uten kalsiumfrigjøring fra SR. Men det finnes også noen fiskearter, for eksempel laksefisk hvor frigjøring av kalsium fra SR er viktig for kontraksjonen. Hvor mye kalsium som kommer fra SR varierer med temperatur og er størst hos fisk akklimatisert til lave temperaturer.

Når den intracellulære plasmakonsentrasjonen øker, starter prosessen frem til muskelkontraksjonen. Kontraksjonen er en energiavhengig glidning mellom tykke (myosin) og tynne (aktin) filamenter i muskelcellene (**figur 8.15**). Denne bevegelsen reguleres av ett troponinkompleks og kalsium. Troponinkomplekset inneholder 3 proteiner: Troponin T (TnT), Troponin C (TnC) og Troponin I (TnI). Kalsium vil binde seg til TnC slik at tropomyosinkjeden beveger seg og eksponerer bindingssteder for myosin på aktinet. ATP spaltes til ADP når myosinhodet endrer vinkel, og dette gir opphav til muskelkontraksjonen. ATP spaltes også når kalsium pumpes tilbake i det sarkoplasmatiske nettverket i den diastoliske fasen. Se også kapittel 7.

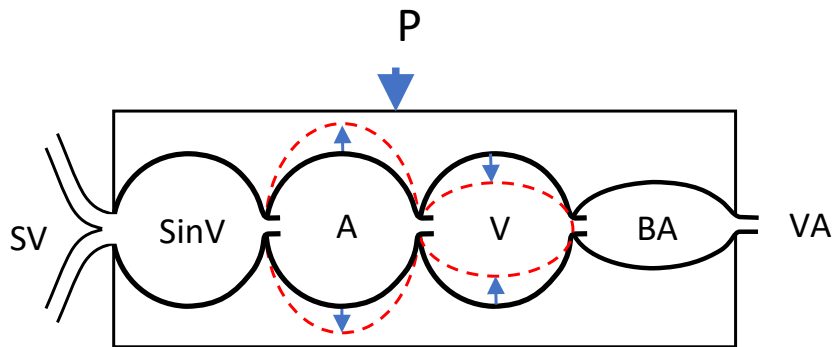
Figur 8.15. Lengde-kraftutvikling som en funksjon av sarkomerlengde. A) sarkomeren kan ikke forkortes lenger, noe som betyr at den ikke kan utvikle noen kraft, B) sarkomeren er fortsatt ikke optimalt trukket ut, noe som betyr at den mulige kraftutviklingen ikke er optimal, C) og D), sarkomeren har en optimal lengde for kraftutvikling. E) sarkomeren er trukket helt ut slik at det ikke er mulighet for interaksjon mellom aktin- og myosin-filamentene, noe som betyr at ingen kraftutvikling er mulig.



8.2.5 Hjertesekken - perikardiet – *vis a fronte* og *vis a tergo*

Vis-a-fronte fylling

Hjertesekken som omslutter hjertet er delt inn i to lag, den ytre fibrøse hjertesekken og den indre tynne (serøse) hjertesekken. Sistnevnte består av et ytre lag, parietaldelen, som er festet til den fibrøse hjertesekken, og ett indre lag, den viscerale delen, som ligger nærmest hjertet. Hulrommet mellom disse to lagene er fylt med perikardievæske og siden hjertesekken er festet til kroppsveggen vil volumet av perikardievæske være konstant. Det betyr at når ventrikkelen trekker seg sammen og volumet reduseres, så må en annen del av hjertet ekspandere tilsvarende for å opprettholde perikardialvolumet (**figur 8.16**). Det tynnveggete atriet vil da utvide seg og fylles relativt lett på grunn av ventrikkelkontraksjonen. Dette skaper en bedre trykkgradient mellom venesystemet og atriet og kan skape et undertrykk (undertrykk) i atriet. Denne mekanismen for fylling av atriet kalles *vis-a-fronte* (kraft fra fronten) siden en del av energien til ventrikkelkontraksjonen brukes direkte til å fylle hjertet. Fisk som har denne type hjertefylling er gjerne aktive fisk som hai, tunfisk og laksefisk.



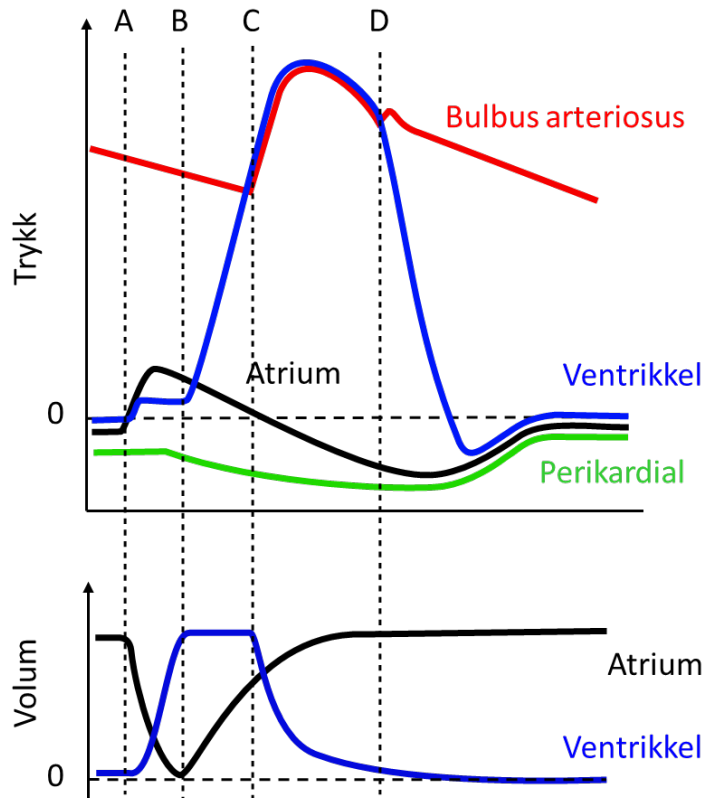
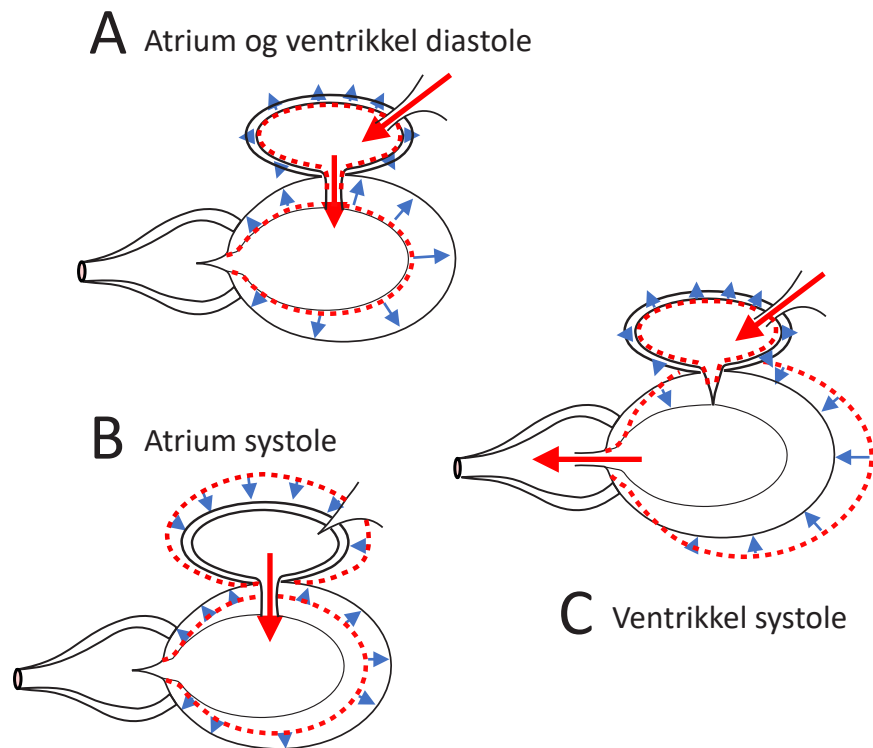
Figur 8.16. En skjematisk figur av sammenhengen mellom volumet av de forskjellige hjerteroommene. Ventrikkelkontraksjonen reduserer volumet av ventrikkelen (V) som fører til en utvidelse av atriumet (A) og dermed et negativt trykk i sinus venosus (SinV), dette kalles *vis-a-fronte*. Pilene indikerer volumendringene i atrium og ventrikkelen under en ventrikulær sammentrekning. VA - ventralaorta, BA - bulbus arteriosus, V - ventrikkelen, A - atrium, SinV - sinus venosus, SV - sentrale vener. (Modifisert med tillatelse Farrell 2011)

Hjertesykklusen og *vis-a-tergo* fylling

Hjertesykklusen er delt inn i to faser. I den diastoliske fasen slapper hjertemuskelen av og sinus venosus, atriet og ventrikkelen fylles med blod. I den påfølgende systoliske fasen trekker hjertemuskelen seg sammen og blodet pumpes gjennom hjertet og ut i ventralaorta. Disse to fasene kan videre deles inn i henholdsvis en isoton- og iso-metrisk kontraksjon og avslapning. De forskjellige delene av hjertet er i diastolisk og systolisk på ulike tidspunkter slik at blodet skal pumpes i sekvens gjennom hjertet og ut i ventralaorta. Syklusen i hjertet viser de tre hovedfasene i hjertets fylling er vist i **figur 8.17A og B**.

Som beskrevet ovenfor er blodstrømmen avhengig av en energigradient (kinetisk og potensiell energi), dvs. at det er forskjell i blodtrykk mellom to punkter i sirkulasjonssystemet (se **figur 8.2**). Det meste av denne energien går tapt på grunn av vaskulær resistans. Men det vil likevel være tilstrekkelig med trykk til at venøst blod kan fylle atriet og begynne å fylle ventrikkelen når begge er i diastolisk fase. Denne fyllingen av atrium og ventrikkelen fra sinus venosus er passiv og avhenger av det venøse blodtrykket. Blodtrykket i atriet og ventrikkelen stiger litt under den diastoliske passive fyllingen. Kontraksjonen av atriet (systolen) vil føre til en økning av atrietrykket, noe som betyr at ventilen mellom sinus venosus og atriet lukkes og ventilen mellom atriet og ventrikkelen åpnes. Dermed vil atriet fylle ventrikkelen. Når atriet så kommer inn i diastolen, går artietrykket ned og når til slutt venetrykket. Da åpnes igjen sinus venosus-atrieklaffene. Atrium-ventrikkelen og dens ventiler har lav motstand, noe som betyr at det ikke er nødvendig med stor trykkforskjell mellom atriet og ventrikkelen for at blodet skal pumpes under atriumsystolisk fase. På tross av at den tynne atriumveggen ikke kan generere mye trykk i sin systoliske fase, er dette trykket tilstrekkelig til å fylle opp ventrikkelen. For at blodet skal pumpes ut i *bulbus*, er det imidlertid nødvendig at trykket som genereres av ventrikkelkontraksjonen overstiger det diastoliske ventrale aortablodtrykket. Under ventrikkelens systoliske fase øker trykket inne i ventrikkelen. Da lukkes atrium-ventrikkelen ventilene, og når trykket senere overstiger trykket i *bulbus arteriosus* vil ventilen åpnes og sammentrekningen av ventrikkelen går fra rent isometrisk (sammentrekning av muskelcellene uten endring i lengde) til mer og mer isotonisk sammentrekning (forkortelse av muskelcellene som trekker seg sammen) og trykket stiger til det systoliske arterielle blodtrykket er nådd. Deretter går ventrikkelen inn i diastolen og ventilen mot *bulbus arteriosus* lukkes når trykket inne i ventrikkelen kommer under trykket som står i *bulbus arteriosus*. Etter hvert som trykket i ventrikkelen fortsetter på felle og kommer under det som er i atriet, åpnes atrium-ventrikkelen ventilene og blodet fra venesystemet kan fylle opp ventrikkelen via atriet for neste atrium-systolesyklus. Denne typen hjertefylling kalles *vis-a-tergo* (kraft bakfra) fordi energien kommer fra venøst blod. Dette er vanlig i mange bruskfisk, men også i endel benfisk, og da gjerne i sedate arter som ikke har stort behov for oksygen.

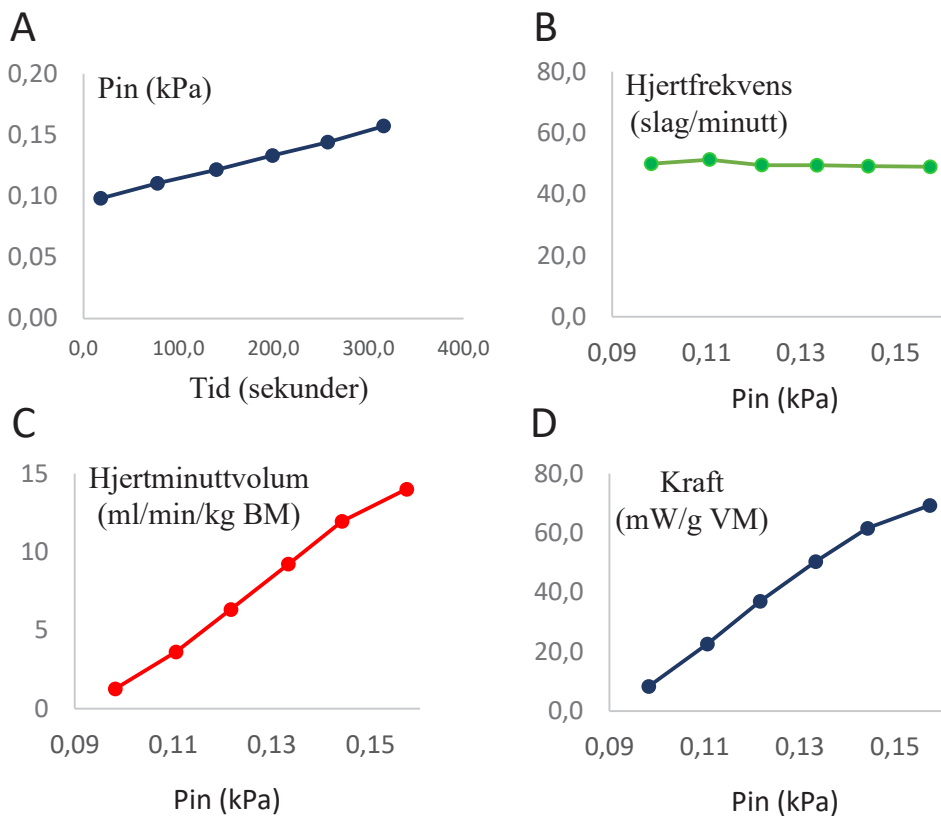
Figur 8.17A. Et skjematisk diagram over de tre hovedfasene av fylling og tømning av atrium og ventrikkel i fiskehjertet. De blå pilene indikerer atrie- og ventrikkel-banebevegelsen og de røde stiplede linjene den relative størrelsen på atrium og ventrikkel A) både atrium og ventrikkel er i sin diastoliske fase og fylles på grunn av det venøse blodtrykket. B) atriumkontraksjonen fullfører fyllingen av ventrikkelen som utvides. C) ventrikkelen kontraherer og pumper blod ut i bulbus arteriosus. Samtidig er atriet nå i sin diastoliske fase og begynner å fylles fra sinus venosus. (Modifisert med tillatelse Farrell 2011)



Figur 8.17B. Skjematiske grafer som beskriver forandringen i trykk (øverst) og volum (nederst) i løpet av en hjertesykklus. Når atriet kontraherer A), øker trykket i atriet (den sorte kurven i øvre diagram) og samtidig minsker volumet i atriet når blod pumpes inn i ventrikkelen (den sorte kurven i det nedre diagrammet). Når blod pumpes inn i ventrikkelen fra atriet øker trykket og volumet i ventrikkelen (den blå kurven i det øvre og nedre diagrammet). Når ventrikkelen kontraherer B), øker trykket i ventrikkelen (blå kurve øvre diagram) men det tar en stund B) og C) før trykket har økt så mye at klaffene mellom ventrikkelen og bulbus arteriosus åpnes. Dette kalles isovolumetrisk kontraksjon siden ventrikkelen kontraherer men volumet forandres ikke (se blå kurve i det nedre diagrammet). Når trykket i ventrikkelen blir likt det som er i bulbus arteriosus C) åpnes klaffene og blodet pumpes ut i bulbus arteriosus. Trykket i ventrikkelen og bulbus arteriosus (blå og rød kurve i øvre diagram) fortsetter å øke samtidig som ventrikkelen volum synker (blå kurve i det nedre diagrammet). Når ventrikkelen så slapper av (diastole) faller trykket i ventrikkelen og klaffene mellom ventrikkelen og bulbus arteriosus stenges D). Den grønne kurven i det øvre diagrammet viser trykkutviklingen i perikardiet. Her ser vi trykket i perikardiet synker under ventrikkelkontraksjonen noe som bidrar til at atriet fylles raskere siden trykkforskjellen (P1-P2 i hemodynamikk avsnittet) øker mellom venene og atrium.

Frank-Starling-mekanismen og dens forhold til lengde-kraftforholdet i en muskel

Frank-Starling-mekanismen og muskelens lengde til styrkeforhold er to viktige begreper i muskelfysiologi som bidrar til å forklare hvordan muskler genererer kraft og opprettholder riktig funksjon (**figur 8.18**). Lengde til spenningsforholdet, også kjent som Magnus-Blix-loven, er et grunnleggende prinsipp i muskelfysiologi som angir forholdet mellom lengden på en muskel og kraften muskelen kan produsere. I henhold til denne loven vil en muskel produsere mest kraft når den har sin optimale hvilelengde, og spenningen avtar når muskellengden avviker fra denne. Frank-Starling-mekanismen beskriver forholdet mellom hjertets slutt-diastoliske volum (volumet av blod som er til stede i hjertet ved slutten av den diastoliske fasen) og sammentrekningskraften til hjertemuskulaturen. Det grunnleggende prinsippet for Frank-Starling-mekanismen er at en økning i slutt-diastolisk volum fører til økt slagvolum og dermed blodstrøm fra hjertet. Dette forholdet skyldes at økt strekk i hjertemuskelfibrene gir tilsvarende økt kraft i sammentrekningen. Frank-Starling-mekanismen og lengde-spenningsforholdet er nært beslektet, siden begge er basert på samme konsept, dvs. at strekking av en muskel på sarkomernivå påvirker kontraksjonskraften (**figur 8.8**).



Figur 8.18. Resultater fra et Frank-Starling-eksperiment med regnbueørret. A) viser en gradvis økning i trykket i atriet (Pin) som *in vivo* tilsvarer det sentrale venetrykket. B) viser effekten av økningen i Pin på hjertefrekvensen, som er minimal, C) viser effekten på hjerteminuttvolumet som øker med Pin, og D) viser økningen i kraften på hjertekontraksjonen med økende Pin.

Det venøse blodtrykket i fisk er som beskrevet ovenfor nær null. I bruskfisk og noen benfisk kan trykket til og med være under null (negativt trykk) i de store venene som styres av det sentrale venetrykket. Men også andre faktorer spiller inn. Hjerterefrekvensen vil for eksempel påvirke diastolelengden og dermed tiden for fylling. Det endelige diastoliske volumet påvirker hjertets arbeid via Frank-Starling-mekanismen og har sannsynligvis større effekt på slagvolumet hos fisk sammenlignet med pattedyr.

Det sentrale venøse blodtrykket påvirkes av en rekke faktorer og er et komplekst samspill mellom trykkforskjellen mellom perifert (venøs side av kapillærene) og sentralt venetrykk. Adrenalin påvirker det sentrale venetrykket via β -reseptorer, og i noen arter kan det til og med være en regulering gjennom renin-angiotensin-systemet. Under arbeid kan selv de rytmiske sammentrekningene av skjelettmuskler bidra til å øke venefluxe ved at de kontraherende skjelettmuskulaturene presser sammen venene som har klaffer som er rettet mot hjertet. De vil dermed bidra til å pumpe blodet mot de sentrale venene. Fisk har bare ostiale klaffer, pattedyr har også parietale klaffer.

8.2.6 Hjertet som en pumpe

Som mekaniske pumper, så vurderes ytelsen til hjertet - en biologisk pumpe - ved sin evne til å generere flyt og trykk. Noen fiskearter har utviklet hjerter for å generere ett lavt arterielt blodtrykk (f.eks. slimål), mens andre har høyt blodtrykk (f.eks. tunfisk).

Hjertets minuttvolum er det volumet av blod som pumpes per minutt (cardiac output). Volumet er summen av hjerterefrekvens og slagvolum (volumet av blod som pumpes ut fra hjertet med hvert hjerteslag). Begge kan reguleres for å sikre at hjertet forsyner kroppen med tilstrekkelige mengder med blod. De fleste komparative data uttrykker volum per enhet kroppsmasse. For en voksen laks er vanlig blodvolum fra hjertet ~ 20 ml/min/kg. En erytrocytt tar dermed 1-2 minutter å passere gjennom fisken før den kommer tilbake til hjertet. Med trening kan hjertets minuttvolum øke 2 til 3 ganger.

Temperatur har stor innflytelse på oksygenbehovet og derfor volumet som hjertet pumper i fisk. Vanligvis vil en akutt økning i vanntemperatur på 10°C doble minuttvolumet. Over tid vil en fisk akklimatiseres til den høyere temperaturen (vanligvis et par uker) og minuttvolumet vil avta parallelt med en justering av oksygenopptaket. Rutinemessig daglig svømming opp og ned gjennom termiske gradienter er ikke tilstrekkelige for at fisken skal akklimatiseres til slike temperaturer. All fisk har en optimal temperatur for maksimalt minuttvolum. Dette kalles for et termisk tak. Ytterligere økning i temperatur vil ofte bare beholde det samme platået av blodstrøm eller til og med føre til kollaps. Fisk bør derfor ikke stresses, mates eller tvinges til å svømme ved temperaturer hvor den har nådd det termiske taket. Disse temperaturoptimaene er veldig artsspesifikke, og noen ganger også populasjons- og stamme-spesifikke. For laksefisk generelt er dette området omkring $15-20^{\circ}\text{C}$, men noen få stammer som lever i habitater nær deres sørlige biogeografiske sone ser ut til å ha utviklet toleranse opptil 23°C .

Et stabilt og regulert sentralt arterielt blodtrykk er essensielt for alle virveldyr. Fisk er ikke noe unntak, selv om trykket kan variere nesten 10 ganger mellom ulike fiskearter. I laks er blodtrykket normalt rundt 30-40 mmHg, omtrent $1/3$ av det hos et sunt menneske. Stram regulering av sentralt arterielt blodtrykk oppnås ved endringer i vaskulær resistans mot blodstrømmen (se begynnelsen av kapittelet). Følgelig øker blodtrykket bare litt når minuttvolumet øker under vedvarende svømming siden blodårer vil dilatere slik at resistansen i blodåren reduseres. Med stress kan blodtrykket øke enda mer siden stresshormoner (katekolaminer) kan innsnevre noen blodårer som til mage-tarmsystemet. Men samtidig sørger katekolaminer for å øke kontraksjonskraften på hjertemuskelen (potensielt øke blodvolumet i hvert hjerteslag) og hjerterefrekvensen.

8.2.7 Hjertets nervøse og hormonelle regulering

Hjertets hastighet (hjerterefrekvens), slagvolum og muskelcellenes sammentrekning- og avslapnings-hastighet er faktorer som reguleres for å justere hjerterminuttvolumet ved behov. I tillegg til regulering av hjertets minuttvolum gjennom Frank-Starling-mekanismen, reguleres hjertets aktivitet også av det sympatiske og parasympatiske systemet, hormonell påvirkning via hormoner fra for eksempel hodenyrene (adrenalin/noradrenalin) og fra hjertets egen endokrine produksjon (ANF). Se også kapittel 2 og 3.

Hjertets forbindelser til det sentrale nervesystemet (innervering) hos benfisk ligner, med noen unntak (se **tabell 1**) den sympatiske og parasympatiske autonome innerveringen av hjertet vi finner hos pattedyr. Her finner man en hemmende kolinerger innervering som virker via muskarinreseptorer og en stimulerende adrenerg sympatisk spinal innervering som virker via β -adrenerge reseptorer. Denne type innervering kan imidlertid ikke generaliseres til alle benfisk. Eksempelvis mangler hjertet hos flyndrefisk (Pleuronectidae) adrenerg innervering.

Gruppe	Kolinerger innervering	Adrenerg innervering	Kromaffine celler i hjertet
Kjeveløse fisk			
Slimål	-	-	X
Niøye	X*	-	X
Bruskfisk	X	-	X
Benfisk	X	X	-

*positiv kronotrop effekt

Den kolinerger innervering når hjertet via vagusnerven, hjernenerve X, som går via ductus Cuvieri til sinus venosus. Her påvirker de pacemakercellene og dermed hjertets hastighet (krokotrop effekt). Hos mange arter har atriet kolinerger innervering, men ikke ventrikkelen. Den hemmende effekten av disse fibre skyldes frigjøring av acetylkolin som binder seg til muskarinreseptorene. Adrenerge fibre er funnet i alle deler av hjertet hos teleoster. De når hjertet enten via vagusnerven som da inneholder både parasympatiske og sympatiske nervefibre og/eller langs kransarterier (koronararterier) og fremre spinalnerv. I benfisk frigjøres både adrenalin og noradrenalin fra adrenerge nevroner. Katekolaminer binder seg til β adrenerge reseptorer både på pacemakercellene og hjertemuskelcellene og påvirker både hjertets slagfrekvens (kronotrop effekt) og slagkraft (inotrop effekt). Det er også mulighet for at β adrenerge reseptorer i hjertet kan stimuleres av katekolaminer som kommer via sirkulasjonen fra kromaffine celler i hodenyrene. Hos endel fiskearter (se **tabell 1**) er det også kromaffine celler i hjertet som kan frigjøre adrenalin/noradrenalin som virker direkte på hjertets β adrenerge reseptorer.

8.2.8 Forandring av hjerterate

Pacemakercellene induserer en gitt hjerterate som er artsspesifikk (intrinsisk hjerterate). Som nevnt over, så vil en rekke faktorer (nervøse, hormonelle) påvirke pacemakerne til å endre hjerteraten. Resultatet er at hjerteraten ved en gitt temperatur hos de fleste fisk varierer mellom 40 og 120 slag pr minutt (spm). Vanntemperaturen har imidlertid en enda større effekt på pacemakercellene og raten øker med omkring 1,5–3,0 ganger for hver økning i temperaturen på 10°C så lenge det er inntil de termiske toleransegrensene.

Stimulering via vagusnerven, som er en del av det parasympatiske nervesystemet, fungerer som bremse på pacemakeren og senker hjerteraten (bradykardi). Terminalene på vagusnerven er funnet i sinus venosus, den sino-atriale knuten, atrium veggen og nær atrium-ventrikkel overgangen (men ikke i selve ventrikkelen). Her frigjøres neurotransmitteren acetylkolin (ACh) som binder seg til muskarinreseptorene. Hjertecellene vil da hyperpolarisere pacemakercellene slik at det spontane aksjonspotensialet reduseres. Overføringen av aksjonspotensialet til ventrikkelen vil også øke. Dette øker tiden for fylling av hjertet. Typiske situasjoner hvor vagusnerven vil redusere hjerteraten kan man se ved hypoksi og frykt. Under normale forhold vil denne bremsen være delvis på (vagal tone) hvor den bidrar til å senke hjerteraten til like under det signalet som opprinnelig blir gitt av pacemakeren. Denne bremsen kan lett bli frigjort slik at hjerteraten kan økes ved behov. Denne vagale hemmingen kan fjernes med atropin, ett medikament som også dilaterer iris på det humane øye og brukes ofte ved øyeundersøkelser.

I tillegg til den vagale tonen, kan fisk også ha samtidig og motsatt eksitering av adrenerge signaler kontrollert av det sympatiske nervesystemet. Noen fisk som laksefisk, har sympatiske nerveender i atrium, ventrikkel og SA knuten som frigjør noradrenalin mens andre fisker som elasmobrancher bare har sympatetisk kontroll gjennom utskillelse av

Tabell 8.1 Kolinerger og adrenerg kontroll av hjertet hos ulike fiskegrupper, noen grupper har også kromaffinvev i hjertet som kan frigjøre adrenalin/noradrenalin lokalt.

stresshormoner (noradrenalin og adrenalin), som når hjertet fra kromaffincellene via venøst blod. Når noradrenalin og adrenalin binder til de β -adrenerge reseptorene på hjertets pacemakerceller så vil hjerteraten øke (tachykardi). Adrenergisk stimulering kan også øke lednings-hastigheten på aksjonspotensialet, øke kraften på hjertekontraksjonen, og øke hastigheten på avslapping. (Fiskehjerter har flere sub-typer av adrenerge reseptorer, men dette vil ikke omhandles i denne teksten). En adrenergisk stimulering kan justere noe eller all hemming av signalene fra vagusnerven på pacemakercellene. Dette betyr at den rutinemessige hjerteraten kan bli lavere, høyere eller den samme som pacemaker signalet. Økt adrenergisk tone øker hjerteraten under svømming. Om en fisk behandles med β -blokkere, så vil fisken svømme svært dårlig eller ikke i det hele tatt.

Når fisk varmes opp så vil det gi en eksponentiell økning i vevets oksygenbehov. Dette vil kompenseres med økt minuttvolum fra hjertet. Denne økningen er vanligvis konstant og skyldes nesten alltid økt hjerterate. Derfor er hjertets pacemakerhastighet den viktigste mekanismen som gjør at fisken håndterer varmere vann. Adrenergisk tone og kolinergisk tone vil også endres med temperatur. Men her vil mekanismene variere mellom ulike arter fisk.

Som nevnt tidligere er det også viktig å være klar over at pacemakeren i fisk, i likhet med pacemakerceller hos andre dyregrupper, har en øvre hastighet. For mange fisk så er dette på omlag 120 spm. Noen få unntak fra regelen er små larver, noen små fisk, og tunfisk. Ved akutt oppvarming uten mulighet for adaptering, vil fiskens hjerte fort nå dette taket. Svært høye temperaturer kan derfor gi hjerterytmeforstyrrelser og redusere hjertets effektivitet og kan føre til hypoksi selv ved god oksygenmetning i vannet. Forskning på øvre temperaturgrenser og hvordan dette virker inn på hjerteraten er viktige forskningsfelt i en verden med global oppvarming. For oppdrettsfisk er det også viktig å vite grenseverdier for belastninger fisken kan utsettes for ved driftsmessige prosedyrer som innebærer termiske belastninger.

Tilpasning til høye vanntemperaturer over flere uker vil som regel føre til en tilpasning som reduserer utfordringene gitt av taket på hjerterate. For eksempel vil den indre pacemaker hastigheten bli noe nedjustert over tid. Dette gjenoppretter noe av kapasiteten til å øke hjerteraten med ytterligere temperaturlastning. Den maksimale hjerteraten kan også bli økt ved tilpasning. Dette har man sett i noen salmonider som lever i miljøer med naturlig høye temperaturer. Vagale og adrenerge toner kan også bli justert. Oppsummert, så kan tilpasning til høye temperaturer øke hjertets minuttvolum og funksjon under ytterligere temperaturøkninger, men den øvre temperaturgrensen for fisk vil nødvendigvis ikke endres.

8.2.9 Forandringer i slagvolum

Når en ventrikkel kontraherer så pumpes blodet inn i ventralaorta, og det slutt-diastoliske volumet (etter fylling; SDV) blir det slutt-systoliske volumet (etter tømning; SSV). Slagvolumet er differansen mellom disse to volumene. I laksefisk er slagvolumet ca 0.3 mL/g kroppsmasse. Ved aktivitet kan dette volumet økes tre ganger i mange fisk som salmonider. Økning av slagvolumet er en av mulighetene fisken har sammen med hjerteraten for å øke minuttvolumet når fisken har behov for det. Det er mange faktorer som regulerer slagvolumet. SDV kan påvirkes av a) venøst blodtrykk som fyller hjertekamrene, b) strekkevnen og kraften av kontraksjon av atriet og ventrikkel og c) tiden tilgjengelig for fisken til å fylle hjertet. Bradykardi kan derfor sees på som en kompensatorisk økning i slagvolum. SSV kan påvirkes av kontraksjonen av ventrikkel og arterielt diastolisk blodtrykk. Adrenergisk stimulering vil derfor også påvirke slagvolumet.

Viktigheten av det venøse blodtrykket handler i stor grad om en mekanisme som er felles for alle hjerter hos vertebrater. Dersom hjertecellene (kardiomyocytter) strekkes (med ett større venøst fyllingstrykk) så vil de automatisk respondere med å øke kraften i kontraksjonen (Frank-Starling mekanismen). Derfor vil hjertet som oftest tømme alt det blodet det mottar. Minuttvolumet i fiskehjerter er svært følsomt for det venøse fyllingstrykket til hjertet. Når en laksefisk holdes vertikalt i luften så synker det venøse blodtrykket til hjertet sammen med slagvolumet og minuttvolumet.

På den andre siden, så har kraften i myocyttkontraksjonen en øvre grense som også setter det øvre blodtrykket for en fiskeart. Andre faktorer er ventrikkelmasse og neuro-endokrine

mekanismer. Adrenalin for eksempel øker kontraktiviteten (positiv inotropi) og gjør kardiomyocytene mer følsom for fyllingstrykk. Det fører til at SDV reduseres på grunn av en mer kraftfull kontraksjon. En fisk kan derfor øke hjertets minuttvolum selv ved ett høyere blodtrykk enn normalt i ventralaorta. Men det er en øvre grense. I laksefisk vil sekundærlamellene i gjellene kollapse når den holdes horisontalt i luft. Dette øker resistansen i gjellene såpass mye at hjertet ikke lenger har kapasitet til å generere ett tilstrekkelig ventralt blodtrykk til å kompensere for det. Hjertets minuttvolum vil da falle dramatisk, på lik linje med alle mekaniske pumper.

8.2.10 Oksygenering av hjertemuskelen

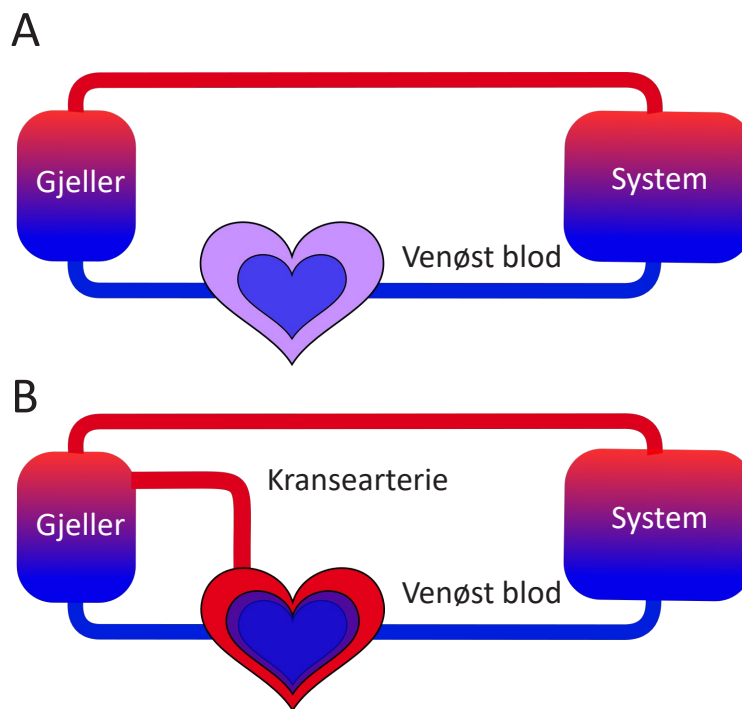
Muskler, inkludert muskelcellene i hjertet, bruker ATP når de trekker seg sammen. Hjertet trenger derfor en pålitelig og kontinuerlig oksygenforsyning for å opprettholde en ATP-produksjon. Hos pattedyr og fugler tilføres hjertet oksygen via koronararteriene som leverer oksygenrikt blod til nesten hele hjertet. I disse gruppene er sirkulasjonen nødvendig for å opprettholde hjertefunksjonen, og hjertemuskelen dør innen få minutter hvis ikke tilstrekkelig med oksygen tilføres. Det er stor variasjon i hvordan ulike fiskearter tilfører oksygen til hjertemuskelen, fra arter som helt mangler kransarterier der alt oksygenet tas opp fra venøst blod (**figur 8.19A**) til de som har blodtilførsel til det ytre laget av hjertemuskelen, det kompakte myokardet (**figur 8.19B**). Fiskehjerter har enten en enkel (**figur 8.19A**) eller en dobbel (**figur 8.19B**) oksygenforsyning av hjertemuskelen.

8.2.11 Anatomi

Ventrikkelmuskulaturen er delt inn i to deler, et ytre kompakt myokard og et indre svampet (spongium) myokard. Det ytre kompakte myokardet er i fisk som laks avhengig av kransarteriene for oksygenforsyning. Det indre svampete myokardet er hovedsakelig avhengig av oksygenet det får fra det venøse blodet som hjertet pumper. Her skaper den svampete strukturen et stort overflateareal med korte diffusjonsavstander mellom blod og hjertemuskelcellene. Det kompakte myokardet varierer i tykkelse mellom arter og med utviklingen av fisk. Hjertets behov for oksygen forsynt fra kransarterier øker når andelen kompakt versus svampet myokard øker. Man kan måle andelen kompakt myokard enten ved histologisk analyse eller ved fysisk å skrelle av og veie det kompakte myokardet. Det kompakte myokardet uttrykkes vanligvis som en prosentandel av den totale ventrikulære massen. I likhet med pattedyr så øker prosentandelen kompakt myokard også i fisk med hjertets vekst. For de fleste fiskearter er andelen kompakt myokard vanligvis <50%. Mens det bare utgjør omkring 5% i havmus, Chimaeridae, kan andelen kompakt myokard komme opp i mer enn 60% hos noen tunfiskarter.

Oksygenforsyningen til myokardet i fisk er vanligvis delt inn i fire forskjellige grupper i henhold til følgende: Type I hjerter har kun svampet myokard og oksygen absorberes utelukkende fra venøst blod pumpet gjennom hjertet. Torsk (*Gadus morhua*) er et eksempel på en slik art. En undertype, "Type Ib", skiller seg ved at det er kransarterier på utsiden av hjertet, men disse trenger ikke inn i myokardet. Rødspette (familie Pleuronectes) er et eksempel på en slik fisk. Type II-hjerter har et ytre kompakt myokard som er skilt fra det svampete myokardet med et bindevevslag. Her trenger ikke kransarteriene i det kompakte myokardet inn i det svampete myokardet og blodet i koronarsirkulasjonen strømmer inn i atriet nær atrio-ventrikulær del. Regnbueørret (*Oncorhynchus mykiss*) og andre laksefisk er eksempler på fisk med ett slikt hjerte. Type III og Type IV hjerter skiller seg ut ved at bindevevslaget mellom det kompakte og svampete myokardet mangler og kransarteriene trenger inn i den svampete delen av hjertet. Trabeklene (bjelkelignede strukturer som deler opp vevet) i den svampete delen ser ut til å ha en enkelt, sentralt plassert kransarterie som strømmer inn i ventrikkelen, noe som tyder på et analogt arrangement med de thebesiske venene i pattedyrhjerter. Type III hjerter har en lavere andel kompakt myokard (ca. <30% av ventrikulær vekt) enn type IV hjerter. De fleste haier og stråler er eksempler på fisk med type III hjerter. Type IV hjerte har >30% kompakt myokard og kjente eksempler er begrenset til tunfisk og lamnide haier. Atriet i type IV hjerter av tunfisk, håbrann, makrellhaier eller kongehaier (Lamnidae) har også en koronar sirkulasjon som forsyner den tykkere veggen av atriet i disse artene/gruppene. Kransarteriene forsyner også hjertemuskelen til conus arteriosus hos bruskfisker.

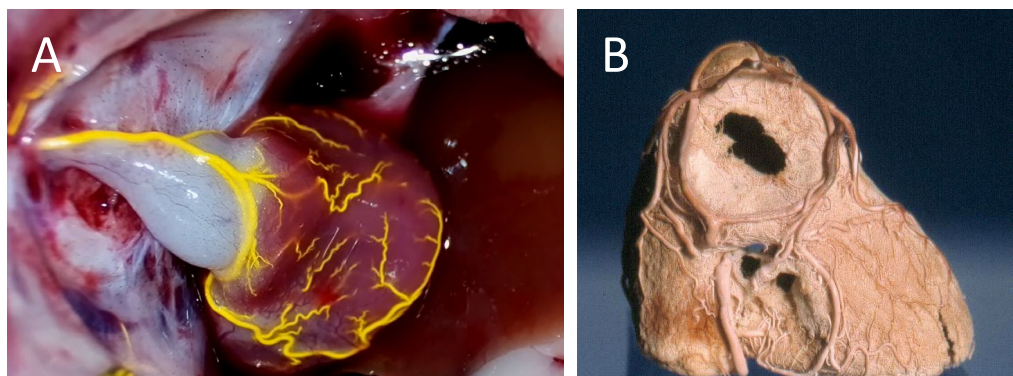
Figur 8.19. Skjematisk bilde av sirkulasjonssystemet og oksygenforsyningen til hjertet. Blå farge indikerer oksygenfattig blod og rød farge 100% oksygenert blod. A) Fisk med kun svampete myokard hvor muskelcellene tilføres oksygen fra veneblodet. B) Fisk med koronar sirkulasjon til et ytre lag av kompakt myokardium forsynes med oksygenert blod via kransearteriene. Modifisert fra Farrell et al. 2009.



8.2.12 Kransearterienes opprinnelse

Hos pattedyr er kransearterien den første avgreiningen fra aorta og går fra venstre ventrikkel som pumper oksygenrikt blod ut i kroppen. Dette innebærer at trykket for kransearteriesirkulasjonen er likt det i aorta. I fisk pumper hjertet venøst oksygenfattig blod via ventralaortaen til gjellene der det mettes med oksygen. Kransearterien i fisk forgrenes derfor ikke ut fra ventralaortaen, men først etter at blodet har blitt oksygenert i gjellene. Dette innebærer at trykket som driver blodstrømmen i kransearteriene har avtatt siden blodet først har passert kapillærsystemet i gjellene. Hos mange fiskearter har kransearteriene sitt opphav i de efferente gjellearteriene. Disse kalles enten for den kraniale hypobranchiale eller fremre kranseåren. De forgrenes fra de efferente gjellearteriene bilateralt, men når de kommer til hjertet forenes de til en enkelt blodåre som vanligvis kalles hypobranchialarterien. Kransearterien forgrenes så ut fra den hypobranchiale arterien. Inne i perikardiet ligger kransearterien på overflaten av bulbus arteriosus og forgrener seg slik at det dannes flere arterier på vei mot ventrikkelen (**figur 8.20**). Noen få fiskegrupper som rokker og åler har ytterligere tilførsel til kransearterien via coracoidarterien, som grener av fra dorsalaorta og passerer nær hjertet via den perikardio-peritoneale veggen. De ytre kransearteriene er vanligvis synlige på overflaten av ventrikkelen. På samme måte er de ytre kransearteriene synlige nær den atrio-ventrikulære delen av hjertet der de tømmer seg inn i atriet.

Figur 8.20. A) Hjerter fra regnbueørret sett fra ventral side med kransearterier fylt med gul mikrofill. **B)** Korrosjonsstøp av hele den koronare sirkulasjon i coho laks sett fra basen basen til ventrikkelen. Det store hullet er posisjonen til bulbus arteriosus. Det tomme rommet inne i ventrikkelen viser at det svampige myokardet ikke har blodårer i laksefisk. A-V området vises også som ett mindre hull og omgitt av store arterier og vener.



8.2.13 Kransearterienes histologi

Den histologiske strukturen til fiskens kransearterier ligner mye på det vi finner i pattedyr og andre arter. De viktigste lagene med vev fra innsiden og mot overflaten er endotelet med en indre elastisk membran eller lamina, og ett muskellag (media) som består av sirkulære glatte muskler og elastiske fibre og ett ytre sjikt (adventitia) som i all hovedsak er bindevev (se også 8.1.3). Muskellaget (media) hos fisk er betydelig tynnere enn hos pattedyr. Dette kommer sannsynligvis av at fisk har ett betydelig lavere blodtrykk i kransearterien.

I likhet med pattedyr så utvikler mange fiskearter som laksefisk arterioskleroser (fortykket og forstivet arterievegg ofte åreforkalkning) i kransearteriene. Disse øker markant når laksen vokser. Utviklingen påvirkes også av stress. Skadene i kransearteriene skiller seg fra de patologiske endringene som vi ser i pattedyr ved at de ikke har fettavleiringer som er typisk for pattedyr. Men de har store endringer i lamina propria og eksponert glatt muskulatur. Disse endringene vil påvirke blodtransporten gjennom kransearteriene.

8.2.14 Regulering av blodflyten i kransearteriene

Den primære funksjonen til kransearteriene er å forsyne hjertemuskel (først og fremst kompakt myokard) med oksygen og å transportere bort karbondioksid og andre metabolitter. Man ser en tydelig kobling mellom det arbeidet som hjertet utfører og flyten av blod gjennom kransearterien. Sammenhengen mellom hjertets arbeid og blodstrømmen gjennom kransearteriene er estimert til 0,6-3,0% av hjertets totale arbeid og 0,2-0,4 ml/min/g ventrikulær vekt. Når hjertet jobber hardere under arbeid eller stress, krever hjertemuskel mer oksygen for å kunne pumpe mer blod per tidsenhet mot et, i mange tilfeller, høyere blodtrykk. I kransearterien til en laks kan blodstrømmen øke opptil tre ganger med tungt arbeid.

Det er ikke en perfekt match mellom hjertets kraftutvikling og koronar blodstrøm, så i likhet med andre muskler vil oksygenuttaket fra blod øke under arbeid og dermed forskjellene i oksygeninnhold mellom arterielt og venøst blod. Hos fiskearter som har kransearterier vil derfor betydningen av koronar sirkulasjon øke under hardt arbeide siden oksygeninnholdet (og dermed partialtrykket av oksygen (PO_2)) som er drivkraften til oksygendiffusjonen i venøst blod synke når det kommer tilbake til hjertet fra de aktive skjelettmusklene. Videre vil hjertefrekvensen øke under arbeid, noe som vil redusere lengden på den diastoliske perioden som er viktig for diffusjon av oksygen fra venøst blod inne i ventrikkelen til den svampete muskulaturen. Koronar blodstrøm øker også betydelig når laks eksponeres for vann med lavere oksygeninnhold (hypoksi). Dette påvirker både den kompakte og svampete delen av hjertemuskel fordi partialtrykket på både arterielt og venøst oksygen reduseres ved hypoksi. Mange fiskearter reagerer på hypoksi med redusert hjertefrekvens (hypoksisk bradykardi) som forlenger diastolen og til en viss grad kompenserer for lavere partialtrykk av oksygen. De primære faktorene som påvirker den koronare blodstrømmen er dorsalt arterielt blodtrykk og koronar vaskulær motstand som bestemmes av arteriell vaskulær tone. Det arterielle blodtrykket er under reflekskontroll hos fisk, men man kan se opptil 50% økning i dorsalt blodtrykk under stress. Denne økningen er imidlertid ikke tilstrekkelig til å forklare den 2-3 ganger økningen i koronar blodstrøm som også skyldes delvis reduksjon i kransearteriens vaskulære resistans. Den vaskulære resistansen til arterien reduseres ved stimulering av β -adrenerge reseptorer og øker ved stimulering av α -adrenerge og muskarin-kolinerge reseptorer. De adrenerge effektene skyldes sympatisk innervasjon av ventrikkelen (via frigjøring av den sympatiske neurotransmitteren noradrenalin) og av katekolaminer (hormonene adrenalin og noradrenalin) frigjort fra kromaffinceller i fiskens hodenyre under stress, hardt arbeid og ved hypoksi. Når katekolaminer injiseres i koronarsirkulasjonen til fisk, får man en α -adrenergisk vasokonstriksjon som fører til en økning, og ikke en reduksjon, i kransearteriens vaskulære resistans. Reduksjonen i kransearteriens resistans under arbeid og hypoksi skyldes andre faktorer og kan delvis forklares med at kransearteriene er under en tonisk vasokonstriksjon sannsynligvis forårsaket av en sympatetisk tonus. Mange forskjellige stoffer påvirker vasoaktiviteten i kransearterien (f.eks. så er endotelin og prostaglandin $F_{2\alpha}$ spesielt potente vasokonstriktorer), men deres rolle i kontrollen av kransearteriene er fortsatt uklar.

Blodstrømmen i kransearteriene er ute av fase med hjertesyklusen og er lavest i den systoliske fasen for ventrikkelen når hjertemuskel kontraherer og høyest i den diastoliske fasen. Dette skyldes at muskler som trekker seg sammen komprimerer kapillærene fysisk under sammentrekningen, og dermed øker vaskulær resistans dramatisk. Mengden koro-

nar blodstrøm som når den svampete hjertemuskel har aldri blitt målt, men antas å være liten. Hvorvidt det er en regulering av den relative fordelingen av koronar blodstrøm mellom kompakte og svampete hjertemuskel i type III og IV hjerter er ukjent.

18.2.15 Hjertets endokrine funksjon

I tillegg til at et fiskehjerne er en mekanisk pumpe, så har det også en endokrin funksjon. Natriuretiske peptider finnes også i fisk og består av en familie strukturelt relaterte isohormoner, som atrielt natriuretisk peptid (ANP), C-type natriuretisk peptid (CNP) og ventrikulært natriuretisk peptid (VNP). Til dags dato har hjernens natriuretiske peptid (eller B-type natriuretisk peptid, BNP) ikke blitt definitivt identifisert i fisk.

De to primære områdene for syntese av disse sirkulerende hormonene er hjertet og hjernen, men natriuretiske peptider er også påvist laget andre steder som i tarm. Her frigjøres natriuretiske peptider lokalt for parakrin regulering av ulike fysiologiske funksjoner. I likhet med deres akutte fysiologiske effekter hos pattedyr, er natriuretiske peptider vasorelaksierende i alle fisk. I motsetning til pattedyr, hvor natriuretiske peptider virker gjennom natriurese og diurese for å gi langsiktige reduksjoner i blodvolum og blodtrykk, ser den primære effekten hos fisk ut å være å stimulere utskillelse av salt via gjellene i benfisk og rektalkjertelen i bruksfisk. Dette saltet kommer inn i fordøyelsessystemet ved at fisk drikker sjøvann. I teleoster er både hypernatremi og hypervolemi effektive stimuli for hjertesekresjon av natriuretiske peptider. I elasmobrancher er hypervolemi den dominerende fysiologiske stimuli av sekresjon. Natriuretiske peptider kan ha en funksjon i saltvannstilpasning da de virker på gjeller, rektalkjertel, nyre og tarm, via enten A- eller B-type (eller C- eller D-type) natriuretiske peptidreseptorer. Natriuretiske peptider virker både direkte på ionetransporterende celler i osmoregulatorisk vev og indirekte gjennom økt vaskulær blodstrøm til osmoregulatorisk vev, gjennom hemming av drikkerate og gjennom effekter på andre endokrine systemer.

8.3 KONTROLL AV BLODSIRKULASJONEN

8.3.1 Kontroll av arterielt blodtrykk

Arterielt blodtrykk hos alle virveldyr reguleres tett av det såkalte medullære kardiovaskulære senteret i hjernen, som ligger i området ved den forlengede marg (medulla oblongata), hjernebroen (pons) og foran ryggspylen. Settpunktet for sentralt arterielt blodtrykk varierer endel mellom arter, noen ganger betydelig. Hensikten med å ha ett sentralt regulert arterielt blodtrykk er at fordelingen av blod kan reguleres på lokalt nivå ved ganske enkelt å variere motstanden til arteriolene. Hvis en større blodstrøm er nødvendig for mer fullstendig perfusjon av ulike vaskulære områder, kan hjertets minuttvolum økes. Likevel er det viktig å huske at alle fiskers kapillærer ikke kan perfuseres fullt ut samtidig. Da ville vaskulær resistans reduseres med mer enn hjertets maksimale kapasitet til å øke minuttvolumet (2-3 ganger) av blod. Dette vil føre til kollaps av det sentrale arterielle blodtrykket.

Det medullære kardiovaskulære senteret integrerer afferente nevralt signaler fra ulike perifere reseptorer (baroreseptorer, kjemoreseptorer, hjertemekanoreseptorer og termoreseptorer) og fra andre deler av hjernen. De efferente sympatiske signalene vil øke hastigheten og kraften på hjertekontraksjonen og vanligvis kontrahere blodårer. Dette vil øke hjertets minuttvolum og arterielt blodtrykk. I motsatt fall, vil efferente parasympatiske signaler redusere hjertets minuttvolum og arterielle blodtrykk. Arterielle baroreseptorer overvåker arterielt blodtrykk på slag-på-slag basis, og deres afferente inngang til det kardiovaskulære senteret er viktig i refleksreguleringen av arterielt blodtrykk rundt et artsspesifikt settpunkt. Baroreseptorer er sannsynligvis plassert i gjellene hos fisk.

Blodtrykket påvirkes også direkte av blodvolumet. Kronisk regulering av blodvolum og trykk involverer nyrene og inkluderer både renin-angiotensin-systemet og frigjøring av natriuretiske peptider i fisk og de fleste virveldyr. Angiotensin II, produsert fra renin blir frigjort i sirkulasjonen av nyrene når blodtrykket synker, innsnevrer arterioler og reduserer urinproduksjonen. Omvendt strekker økt blodvolum hjerteveggen, noe som forårsaker natriuretisk peptid frigivelse i blodet, noe som øker urinproduksjonen.

Sympatisk venokonstriksjon (innsnevring) av blodårene i milt kan frigjøre røde blodlegemer for å kompensere for akutt tap av blodvolum. For høyt blodtap kan imidlertid forårsake en

katastrofal svikt i blodtrykksreguleringen. Nye røde blodlegemer kan produseres over en periode på flere uker for å gjenopprette hematokrit selv ved alvorlig anemi.

8.3.2 Kontroll av bloddistribusjon

Kardiovaskulær regulering fungerer etter ett prioriteringssystem, hvor to kritisk vev (hjerne og hjerte) prioriteres før alle andre. Hjernesirkulasjonen har liten vasomotorisk aktivitet og blodstrømmen til hjernen skjer under forutsetning av at et arterielt blodtrykk opprettholdes. Skulle det sentrale arterielle blodtrykket falle, tar det kardiovaskulære senteret reflek-sivt over fra lokal kontroll slik at blodstrømmen til tarmen, leveren og muskelen reduseres for å gjenopprette blodstrøm til hjernen (cerebral blodstrøm). Dette vil være en sentralt kontrollert nødsituasjon.

Kontroll av blodstrøm til hjertet er litt annerledes. Her øker blodstrømmen i ett direkte forhold til hjertets arbeide. Vasodilatasjon av kransearteriene og en liten økning i arterielt blodtrykk kan øke koronar blodstrøm nesten 3 ganger i en svømmende laks. Dette er dens koronare vasodilatoriske reserve.

Mekanismene for arteriolar vasomotion er undersøkt i andre fiskevev, men ikke alle. Det som er felles for hvert vev er at kapillærstrømmen kan reguleres til oksygenbehovet til det vevet gjennom enten nevralt eller lokale mekanismer som virker på arterioler, som fungerer som en portvakt "gate-keeper" til et stort antall nedstrøms kapillærer. Det er imidlertid uklart hvordan de ulike vevene i en fisk prioriteres mellom hverandre.

8.3.3 Nervøs og lokal kontroll av kapillær blodstrøm

De fleste systemiske arterioler er innervert av sympatetiske nerveender som frigjør noradrenalin. Noradrenalin binder seg til α -adrenergiske reseptorer i den vaskulære glatte muskulaturen og forårsaker innsnevring av arteriolene og økende vaskulær resistans (og reduserer dermed blodstrømmen til kapillærsystemet). En tonisk sympatetisk vasokonstriksjon via α -adrenergiske reseptorer er vanlig i mange vaskulære systemer. Autonom nervekontroll kan derfor fremkalle brå og store økninger i blodstrømmen til et organ ved å fjerne denne tonus. Økt sympatetisk aktivitet øker generelt perifer resistans og arterielt blodtrykk.

I motsetning til dette kan sympatetisk kontroll av adrenalin fra sirkulasjonen (og i mindre grad noradrenalin) stimulere β -adrenoceptorer i arteriolenes glatte muskulatur. Adrenalin kan også øke arterielt trykk fordi det kan stimulere hjertet og innsnevre arterioler gjennom α -adrenoceptorer.

I gjellesirkulasjonen vil katekolaminer og sympatetiske nerver, via β -adrenergiske reseptorer, redusere resistansen og åpne flere sekundære lameller for blodstrøm (lamellær rekrutering, bare ca. 60% blir rutinemessig perfusert) slik at man får en jevnere perfusering av lamellene (intralamellar shunting). Dette vil forbedre utveksling av oksygen over lamellene. Lokal regulering (autoregulering) av arterienes diameter dikterer vanligvis rutinemessige svingninger i kapillær blodstrøm som svar på lokalt oksygenbehov. Temperatur-, metabolske- (metabolsk autoregulering) og trykk-signaler (myogen autoregulering), og frigjøring av autokoider (kortlivede biologiske faktorer som virker lokalt) kan alle initiere arteriolar vasomotion. Hypoksi, K^+ , H^+ , CO_2 , H_2S , NO og strekk er alle involvert i autoregulering. Den nøyaktige mekanismen varierer imidlertid betydelig fra vev til vev.

8.4 VÆSKEKOMPONENTENE OG OKSYGEN

8.4.1 Blod og dets volum

Blod består av plasma og to hovedtyper av blodceller: røde blodlegemer (RBC eller erytrocytter) og hvite blodlegemer (WBC eller leukocytt). Røde blodlegemer fungerer i gasstransport og syrebasebalanse, mens WBC fungerer i immun- og cellulært-forsvar, se kapittel 14. Blodvolumet utgjør bare 3-5% av kroppsvekten i elasmobrancher og teleoster. En fordel med et lite blodvolum er en kort sirkulasjonstid (tiden det tar for en blodcelle å fullføre en krets av kroppen). En ulempe er at ett lite blodtap fra en fisk kan ha store negative konsekvenser.

8.4.2. Plasma

Plasma er en ekstracellulær væske som inneholder mange vannløselige næringsstoffer som glukose og aminosyrer, transportproteiner som lipoproteiner og albumin. Plasma-volumet kan reduseres med dehydrering som for eksempel om fisk i ferskvann overføres til sjøvann og ikke er i stand til å omstille metabolismen for å drikke vann. Andelen plasma i fiskeblod ligger vanligvis på 60-80%.

8.4.3 Hematokrit og leukokrit

Blod kan sentrifugeres for å bestemme proporsjonene av plasma og celler. Pakket RBC-volum uttrykkes ofte som en prosentandel i forhold til plasmavolumet og kalles hematokrit (Hct). Hct påvirker hvor mye oksygen som kan transporteres. Generelt vil høyere Hct gi høyere Hb verdier og dermed en økt kapasitet for oksygentransport. Utfordringen er at høyere Hct vil gi økt viskositet som kan påvirke hjertet. Blod med høy viskositet krever mer energi for å transportere det samme volumet og krever mer arbeid av hjertet. En høy Hct vil også øke sannsynligheten for blodpropp. Viskositeten øker også med synkende temperatur. Derfor har noen fiskearter tilpasset seg iskalde arktiske og antarktiske temperaturer ved å ha lave Hct-verdier (<14%, til og med 0%). I de fleste fisk ligger andelen RBC på 20-40%.

Prosentandelen av pakkede hvite blodceller (WBC) eller leukokrit er liten, rundt 0.5-2%. I ekstreme tilfeller kan det bli opp til 50%, eller mer, hvor RBC ikke er til stede. Det er det lille, hvite båndet av celler på toppen av de tettere RBC-ene man ser i ett hematokritrør etter sentrifugering. Generelt kan det være 10-50 RBC i blodet for hver WBC. Lct kan øke ved visse sykdommer som en del av fiskens forsvarsmekanisme. Mange stoffer er oppløst i plasma, inkludert ioner, hormoner, katekolaminer, kortisol, næringsstoffer og proteiner, kan alle erstattes med og kan måles fra en blodprøve tatt fra en fisk. Det er viktig å være forsiktig ved prøvetaking fordi håndtering kan forårsake stress og stress kan drastisk endre konsentrasjonen av mange av disse oppløste stoffene.

8.4.4 Interstitiell væske

Hjertet genererer blodtrykk som brukes til filtrering og sirkulasjon. Væskefiltrering fra blodkapillærene i blodet er avgjørende for nyrefunksjonen og dannelsen av den ekstracellulære væsken (18-25 % av kroppsvekten) som bader alle celler (f.eks. perikardvæske bader hjertet). Dette filtratet, som ikke inkluderer de store molekylære stoffene som er i plasma eller RBC, kalles interstitialvæske og samles inn i lymfekar og returneres sakte fra lymfesystemet til venene i sirkulasjonssystemet. Ødem er et tegn på akkumulering av interstitialvæske og coelomisk væske (bukhulen). WBC kan komme inn i interstitialvæsken mengden og kan øke med vevskader. Den interstitielle væsken i fisk dannes ikke ved filtrering og kan inneholde noen få RBC (en svært lav Hct).

8.4.5 Blodets oksygeninnhold og dets regulering

Oksygen er svært lite løselig i polare medier og konsentrasjonen i vann er bare omkring 3% av det som finnes i luft. Det samme gjelder for nitrogen (om lag 1%) mens produktet fra respirasjonen, karbondioksid nesten har samme løselighet som i luft (ca 80%) siden den hydreres til karbonsyre i vann. Løseligheten til oksygen synker videre ved økende temperatur (kinetisk energi) og saltmengde i vannet (utsalting, gjør vannet mer polart), mens det øker ved høyere trykk (**tabell 8.2**). Se også kapittel 1 for detaljer.

Tabell 8.2. Løselighet av oksygen (mg/L) i vann ved ulike temperaer og salinitet og trykk.

Temperatur	0°C	12°C	24°C
Ferskvann	14.6	10.8	8.5
Sjøvann (35ppt)	11.5	8.6	6.9
Sjøvann 10 meter	22.6	17.2	13.8

For de aller fleste fisk så er den mengden oksygen som løses i vann og dermed plasma for liten til at de kan opprettholde livsfunksjonene kun med dette oksygenet. Noen unntak er svært små fiskelarver med store overflater som kan utveksle oksygen over huden, og noen

større fisk som har lavt stoffskifte ved hvile. Noen svært spesielle tilfeller finner man hos isfiskene (Channichthyidae) som lever ved Antarktis og det sørlige Sør-Amerika (**figur 8.21**). De lever ofte på dypt og kaldt vann (ned til -1.9°C) og har derfor ett svært lavt stoffskifte. Disse fiskene bruker kun oksygenet som er løst i plasma til respirasjonen. For å bedre blodtransporten har de derfor utviklet store blodårer, ett kraftig hjerte og ett stort blodvolum.



Figur 8.21. Antarktisk isfisk *Chionodraco rastrispinosus* som ikke har funksjonelt hemoglobin. Foto: Michael Axelsson.

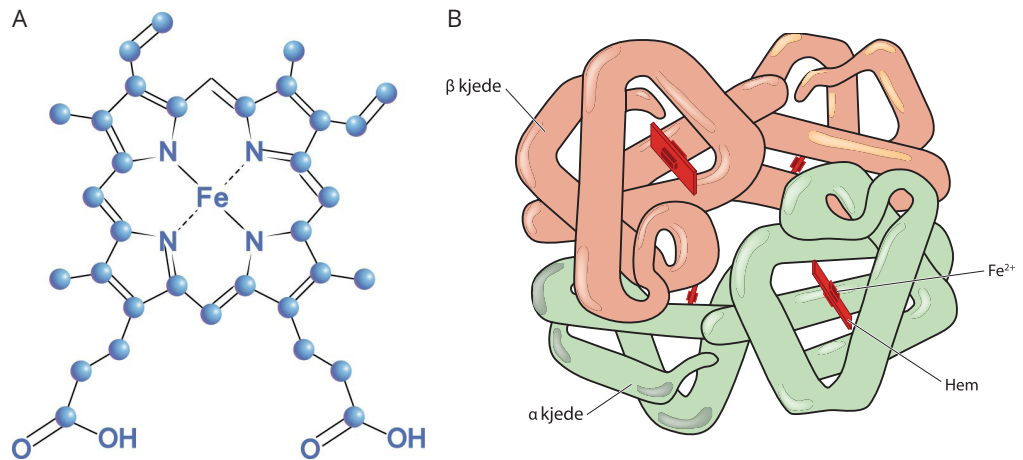
De aller fleste andre fisk er avhengige av det respiratoriske pigmentet hemoglobin (Hb) til å binde og transportere oksygen i blodet. Dette øker oksygenmengden i blod så mye at det bare er 4-6% av oksygenet som transporteres i plasma. Fullt mettet hemoglobin inneholder vanligvis mellom 10-20 mM oksygen, men vil variere avhengig av den nøyaktige hemoglobinkonsentrasjonen. Antallet røde blodlegemer i blodet er vanligvis regulert i fisk, men kan påvirkes. Eksempelvis vil stress i mange fisk føre til kontraksjoner i milt slik at umodne røde blodlegemer føres inn i sirkulasjonen. Dette øker hematokrit og kapasiteten til oksygen-transport.

Selv om plasma kun løser små mengder oksygen, så er det denne løseligheten og partialtrykket av oksygen (PO_2) som bestemmer hvor mye oksygen som skal tas opp i blodcellene. I gjellene løses oksygenet først i plasma. Når partialtrykket øker vil oksygenet tas opp i Hb. Dette reduserer partialtrykket i plasma, og mer oksygen kan løses i plasma. Når oksygenmettet blod når perifert vev, så vil oksygenet i plasma diffundere ut til cellene slik at partialtrykket i plasma synker. Reduksjon av partialtrykket i plasma vil føre til at mer oksygen løses ut fra Hb og diffusjonen kan fortsette. Oksygenet vil hele tiden diffundere ned en konsentrasjonsgradient til celler og til slutt mitokondrier hvor mesteparten av oksygenforbruket skjer under dannelse av ATP. PO_2 i fullt mettet blod i dorsalaorta hos fisk er ca. 100-140 mmHg. Til sammenligning er oksygenmengden i mitokondria ikke høyere enn 1 mmHg. Under normale forhold kan et hvilende laksevev bare fjerne 1/3 av det oksygenet som finnes i blodet. Dette etterlater ett potensiale til å øke oksygenutvinningen med 2 til 3 ganger ved behov, ofte gjennom regulering av affinitet av oksygen til Hb. Disse mekanismene blir nærmere forklart senere i kapitlet. Den totale oksygenforsyningen kan også økes, typisk 4-9 ganger hvis blodstrømmen til ett vev doubles eller tredobles, alt avhengig av arten.

Bohr effekten

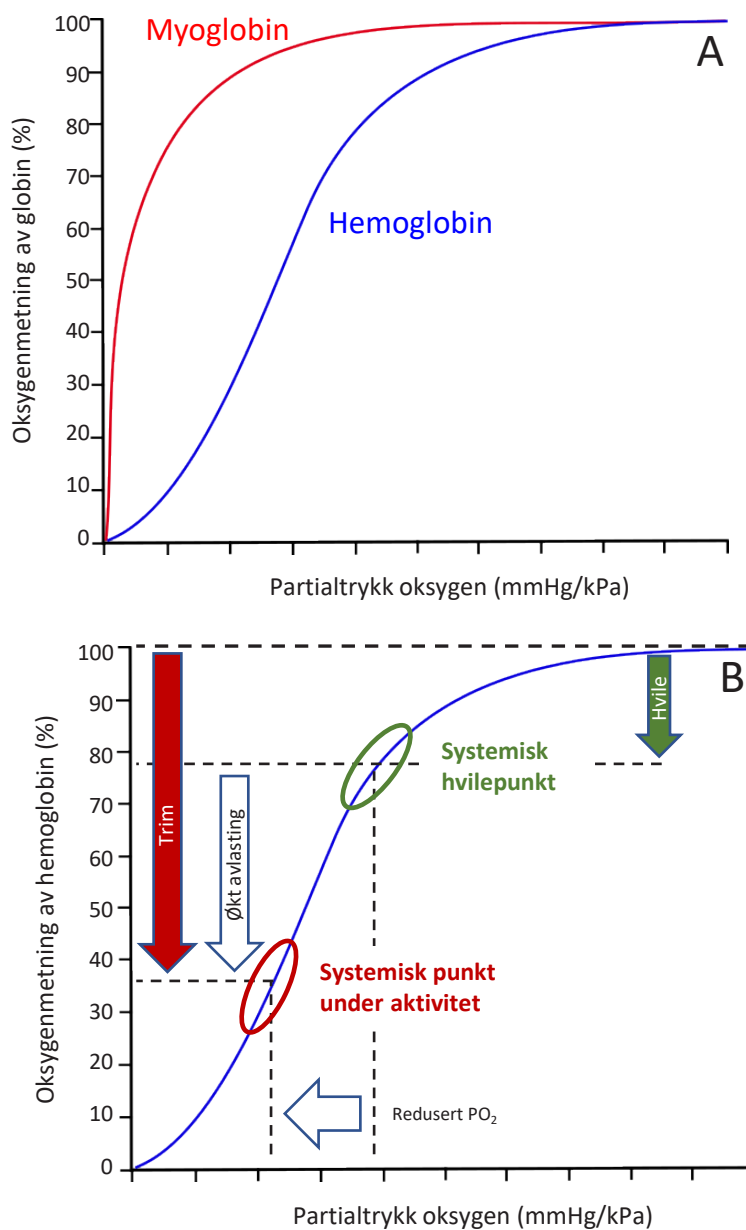
I de fleste fisk består hemoglobin av 4 globinmolekyler (to α -kjeder og to β -kjeder) hver på omkring 140-160 aminosyrer. Kjedene er ikke kjemisk bundet til hverandre, men holdes sammen av saltbroer, hydrogenbindinger og Van Der Waalske bindinger som kan påvirkes ved endringer i omgivelsene som pH og ionesammensetning. Hvert globin inneholder en hemgruppe som har en porfyrin grunnstruktur med ett sentralt toverdig jernmolekyl (Fe^{2+}) som binder oksygen (**figur 8.22A,B**).

Figur 8.22. Human hemgruppe. A) viser kjemisk struktur til hemgruppe b i mennesker. Vil variere noe i ulike fisk. B) en generisk struktur av hemoglobin med to α -kjeder og to β -kjeder hver med sine hemgrupper.



Hvert globin kan binde ett oksygenmolekyl. α -kjeden ser ut til å være den evolusjonært tidligste formen, men selv om tidligere vertebrater som slimål og niøye enda bare har en type hemoglobinkjede så avviker disse en god del fra konformasjonene i høyere vertebrater.

En svært viktig karakteristikk i senere vertebrater som benfisk er at opptaket av oksygen til Hb ikke er lineært, men følger en sigmoid bindingskurve (oksygen-Hb likevektskurve (OEC)), hvor affiniteten eller bindingsevnen for oksygen øker i de gjenværende Hb når oksygen først har bundet seg til en eller to Hb. En forenklet forklaring er at hemoglobin kan ha to forskjellige konformasjoner, en anstrengt, tense (T) form, og en avslappet, relaxed (R) form. Når oksygen ikke er bundet til Hb, så er alle hemoglobinene i T-stadiet som har liten affinitet for oksygen. Når oksygen blir tilgjengelig, vil det først binde seg til α -kjeden som har best bindingsevne (høyest affinitet). Bindingen av oksygen gir et stress på globinet slik at den endrer konfigurasjon fra T til R. Dette skjer som oftest når to oksygenmolekyler er bundet hemoglobinet, primært de to α -kjedene. Disse konformasjonsendringene vil så påvirke de andre globinene og øke sannsynligheten for at også de vil skifte konformasjon til R formen som har høyere affinitet for oksygen. Disse allosteriske forandringene gjør at oksygen binder seg mye raskere til resterende globiner som gir den sigmoide bindingskurven. Samarbeidet øker med PO_2 til nær 100% metning er nådd. Det motsatte skjer i vev hvor avlastning av oksygen i vev skjer med høyere partialtrykk av oksygen enn hva som ville vært tilfelle uten slikt samarbeide. I vevet er det også andre stoffer som stabiliserer T formen og bidrar til redusert affinitet til oksygen. **Figur 8.23** viser en typisk oksygenbindingskurve for humant myoglobin (oksygenlager i muskel, bare ett globin) og hemoglobin.



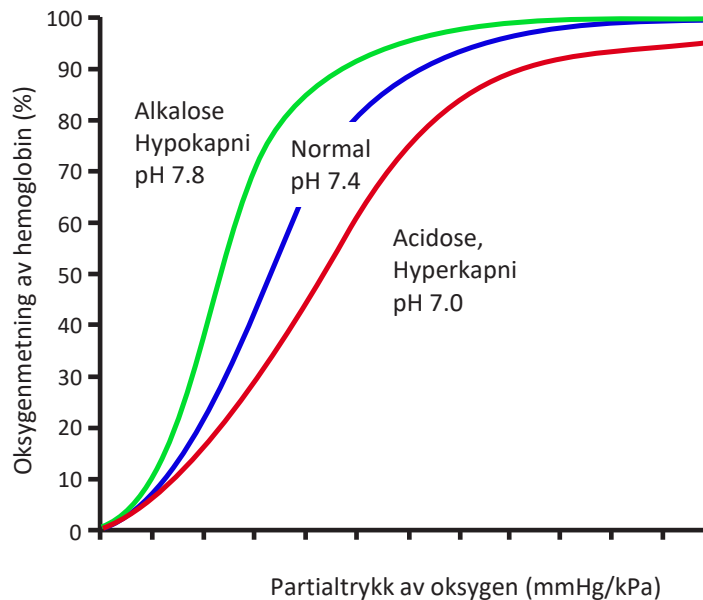
Figur 8.23. Oksygenbindingskurve for myoglobin og hemoglobin og partialtrykket en vil ha i vev ved hvile og under trening. A) viser bindingskurven for myoglobin som bare er ett enkelt globin. Merk at partialtrykket må være svært lavt for at oksygen skal lastes av i vevet. For hemoglobin vil samarbeidet mellom de 4 globinene gi avlastning av oksygen ved betydelig høyere partialtrykk (mer oksygen i plasma). B) Viser omtrentlig partialtrykk i hvilende og aktivt vev. Den sigmoide kurven laster av oksygen ved relativt høyt partialtrykk, og spesielt når oksygenmengden i vevet synker ved trim. Uten samarbeide ville avlastning av oksygen skje ved svært lave oksygenmengder (se myoglobin i A)).

Affiniteten til oksygen kan påvirkes på flere måter. Ofte så handler det om å stabilisere T-formen i perifere blodårer slik Hb lettere vil slippe oksygen der det er behov for det. En av de viktigste stoffene som påvirker affiniteten er karbondioksid. Det dannes som en direkte konsekvens av respirasjonen som forbruker oksygen, og har en såkalt respiratorisk koeffisient på mellom 0.7-1.0 mol CO₂ produsert pr mol oksygen forbrukt. Økt mengde CO₂ i blod er derfor ett godt signal om at det er behov for mer oksygen, og en god grunn til å senke affiniteten til oksygen når blodet passerer det området.

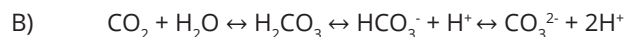
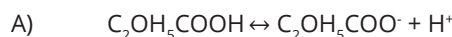
At denne sammenhengen faktisk eksisterer ble publisert av dansken Niels Bohr og hans studenter Karl Hasselbalch og August Krogh i 1904. Her viste de at hemoglobinetts affinitet til oksygen synker med økende partialtrykk av CO₂. Denne effekten som kalles Bohr effekten kan sees som ett høyreskifte i dissosiasjonskurven i **figur 8.24**. Med andre ord så lastes oksygen av ved høyre partialtrykk enn det ellers hadde gjort. Årsaken til denne effekten ble ikke oppdaget før mange år senere. I dag vet vi at effekten egentlig ikke skyldes CO₂ i seg selv (det transporterer bare svært små mengder CO₂ i blod), men syre (protoner) som dannes når CO₂ løses i vann. Derfor kan effekten også etterlignes av melkesyre (protoner)

i vann) som også produseres i celler når det er mangel på oksygen. Mekanismen for dette kan sees i ligningen i **figur 8.25B**. Det aller meste av CO_2 vil hydreres til karbonsyre som så dissosierer til hydrogenkarbonat og syre (proton) (**figur 8.25**).

Figur 8.24. Bohr effekten: Effekt av pH og partialtrykket av oksygen på oksygenmetning av hemoglobin. Bindsevnen, affiniteten for O_2 avtar når pH avtar og øker når pH øker som ved hypokapni som betyr underskudd på CO_2 .



Figur 8.25. Reaksjonen av melkesyre A) og B) CO_2 . Merk at alle reaksjonene er reversible, og reaksjonen for B) kan i prinsippet gå helt til høyre desom for eksempel protonene fjernes. I praksis drives likevekten i vev mot bikarbonat siden H^+ bindes til hemoglobin. Ved gjellene drives likevekten til venstre siden H^+ frigjøres fra hemoglobin og konsentrasjonen av bikarbonat er høy.

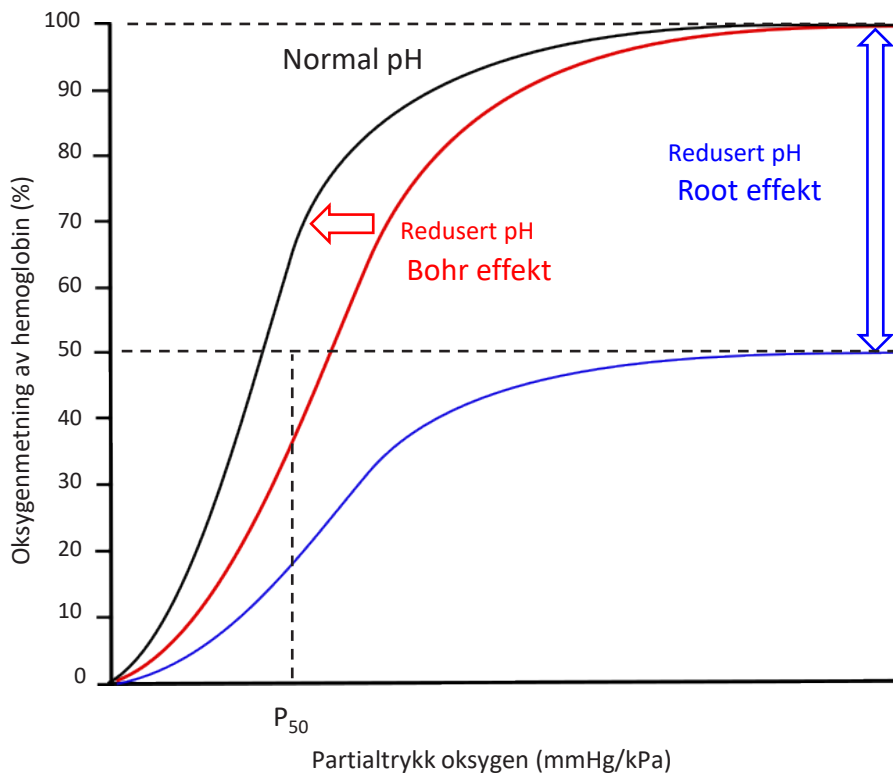


Protonet i de røde blodcellene vil så binde seg til aminosyrer på globinkjedene, ofte histidin og asparginsyre som danner direkte interaksjoner mellom α og β kjedene. Dette fører til at T formen stabiliseres. Mens det er to bindingssteder pr globin i pattedyr, har teleoster opp til fire ekstra bindingssteder og har derfor en dobbelt så sterk Bohr effekt. Niøyer har også en stor Bohr effekten, men ingen av de typiske bindingssetene fra høyere fisk. Her oppnås mye av effekten gjennom at protonene binder sammen glutaminsyrer fra de to kjedene som stabiliserer konformasjonen med lav affinitet for oksygen.

Root effekten

I tillegg til Bohr effekten har teleoster og noen få haiarter, noen få haiarter den såkalte Root effekten oppkalt etter R.W. Root som først beskrev den (**figur 8.26**). I motsetning til Bohr effekten som regulerer affiniteten til oksygen, så vil Root effekten under sure forhold redusere bindingskapasiteten til oksygen (se også kapittel 7 Bevegelse og oppdrift). Dermed vil oksygen lastes av selv ved høy oksygenmetning i blodet. Det er ikke alle grupper av hemoglobin som har denne evnen. I regnbueørret som har fire ulike typer av hemoglobin, så er det bare en variant (type IV) som har en klar pH avhengig reduksjon av O_2 -bindingskapasitet. Denne varianten utgjør normalt omkring 60% av hemoglobinkonsentrasjonen slik at totalt sett er Root effekten stor. Mengden Root-sensitiv hemoglobin varierer mellom arter og kan i ekstreme tilfeller gi opp til 80% reduksjon i oksygenmetningen. Funksjonen til Root effekten synes å ha minst to årsaker, kontroll av oksygenering til svømmeblære og øye. Fisk med svømmeblære må kunne regulere gassmengden og oppdriften avhengig av dybde. De som har åpen svømmeblære, kan fylle den i overflaten. Fisk med lukket svømmeblære kan ikke dette. De har i stedet gasskjertler som løser ut oksygen i svømmeblæren. Noen fisk har gasskjertler spredt i det indre epitelet av svømmeblæren (ål), mens mange arter som torskefisk har gasskjertlene sentrert i ett kompleks, rete mirabile. I retet produseres melkesyre som skiller ut i blodet og forårsaker en reduksjon av pH hvor Root effekten blir viktig. Slik høy utløsning av oksygen øker partialtrykket lokalt som øker diffusjonen av oksygen inn i svømmeblæren. Økningen i laktat vil også ha en utsaltingseffekt som reduserer løseligheten av alle gasser (se **tabell 8.2**). Alt dette bidrar til høyt lokalt partialtrykk som fyller svømmeblæren.

I øyet er det store diffusjonsavstander. Derfor er det også her utviklet en lignende struktur som kalles choroid rete mirabile. Den ligger mellom retina og sclera rundt den optiske nerven. I mange arter som regnbueørret og torsk kommer oksygenforsyningen via en såkalt pseudogren (pseudobranchie) arterie fra første gjellebue, altså fullt oksygenert blod. I teleoster varierer pseudogren strukturene fra frie gjelle-like strukturer som er fullt eksponert for vann (flyndre) til en kjertellignende pseudogren med sammensmeltede lameller dypt i gjellelokk-vevet uten kontakt med eksternt medium (torsk).



Figur 8.26 Root effekten i teleoster. Root effekten er en reduksjon av bindingskapasitet som reduserer den totale metning. Bohr vil bare påvirke affinitet til oksygen, men vil ikke påvirke metning av hemoglobin.

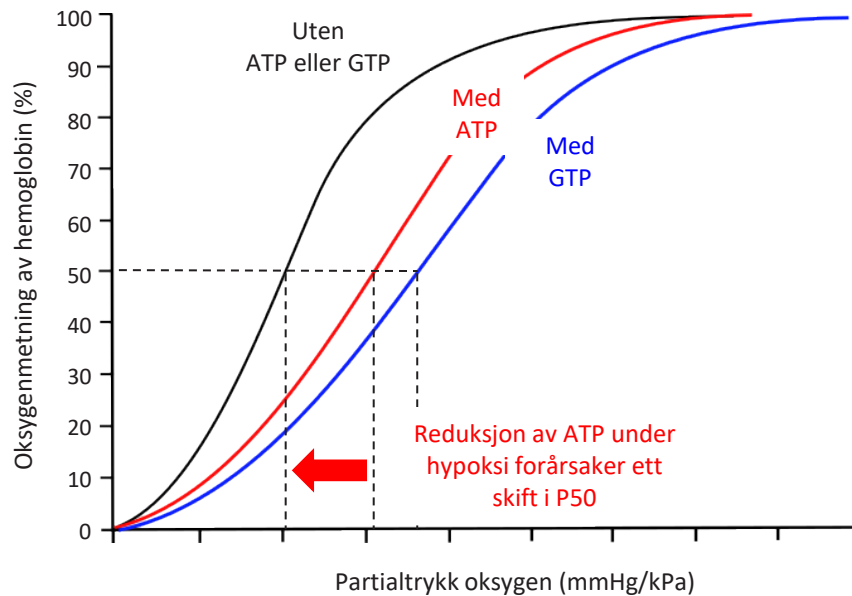
Variasjoner i affiniteten til oksygen

Som nevnt over har teleoster mange varianter av hemoglobiner. Flekksteinbit (*Anarhichas minor*), polartorsk (*Boreogadus saida*) og vanlig torsk har alle tre dominerende hemoglobiner. Ikke bare har noen varianter Root effekt mens andre ikke har det, men det er også hemoglobiner som ikke har noen Bohr effekt eller de kan ha en revers Bohr effekt. I europeisk ål og regnbueørret utgjør dette om lag 20-40% av det totale hemoglobinet. Det at det finnes ulike typer globiner gir fiskene stor plastisitet slik at de og kan tilpasse seg endrede miljøforhold som temperatur, sesong og oksygenmetning i vann. Plastisitet er spesielt viktig i migrerende arter og ved ulike livsstadier. Eksempelvis vil arter som er hypoksitolerante ha Hb med høy affinitet til oksygen med en venstreforskjøvet OEC, mens OEC for hypoksintolerante arter som laks er høyreforskjøvet.

En annen regulator av Hb-O₂ affiniteten i fisk er organiske fosfater, først og fremst ATP og GTP, mens 2,3-biofosfoglyserat dominerer i mennesker. Organofosfatene binder hovedsakelig til aminosyrer i β-kjeder og stabiliserer T formen. Dette senker O₂ affiniteten, vi får altså ett høyreskifte i bindingskurven (**figur 8.27**). Under hypoksi vil mengden ATP som produseres gå ned. Dette vil føre til at affiniteten til oksygen øker, vi får ett venstreskifte i bindingskurven. Denne økte affiniteten har en viktig funksjon ved gjellene hvor oksygenopptaket da vil øke. Slike justeringer i mengden organofosfater kan ta noen timer til dager å fullføre, og er vanligvis svar på enkelte miljøendringer i vannet, for eksempel hypoksi. Dette er en del av akklimatiseringsprosessene som fiskene regelmessig bruker. Under normale omstendigheter så er ATP mengden i røde blodceller ganske stabil, mens mengden GTP kan variere fra svært lave nivåer til høyere konsentrasjoner enn ATP. GTP har ofte en større effekt på addiniteten enn ATP, men dette varierer mellom arter.

Normalt vil akklimatisering til høy temperatur også forårsake ett høyreskifte i OEC, men i noen fisk som tunfisk og hai, er affiniteten ikke påvirket av temperatur, eller den kan til og med øke med økende temperatur.

Figur 8.27. Generalisert effekt av organofosfater i fisk. Økt mengde organofosfater reduserer affiniteten av hemoglobin til oksygen. Under hypoksi reduseres mengden av ATP. Dette leder til økt affinitet av oksygen og dermed bedre muligheter til å kunne levere oksygen i perifert vev.



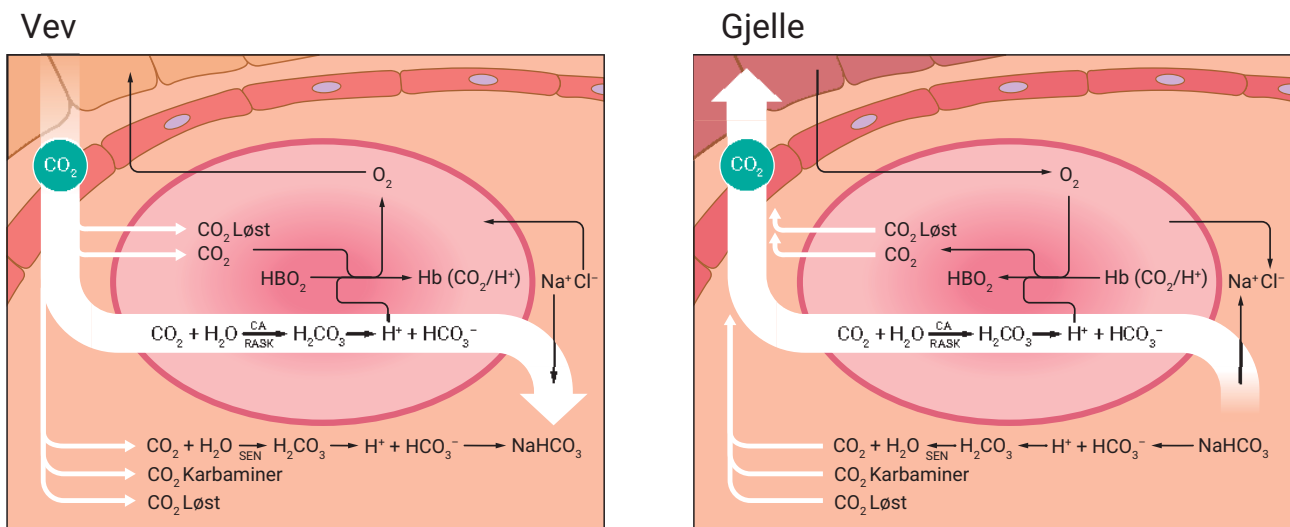
8.4.6 Transport og funksjon til CO₂

Karbondioksid som produseres i cellene under respirasjonen må transporteres ut av kroppen. Som gass så vil CO₂ diffundere gjennom membraner og ut til blodet. Men som for oksygen, så er løseligheten i plasma svært liten og bare noen få prosent vil transporteres i sin fysiske form. Noe vil kombineres til terminale -NH₂ grupper på proteiner i plasma og danne karbamino grupper (-NHCOO⁻). Men også dette vil bare bidra til omkring 1 prosent av transporten. CO₂ vil også diffundere inn i de røde blodcellene hvor noe vil danne karbamino grupper på hemoglobinet. I pattedyr står dette for så mye som 23% av CO₂ transporten. Men teleoster har acetylerede α-kjeder og de konkurrerer med organofosfater om setene slik at denne transporten sannsynligvis ikke er så stor i fisk. Elasmobrancher har derimot ikke slike acetylerede grupper og kan eksportere mer karbondioksid som karbaminogrupper. Uansett art, så utgjør karbaminokomplekser bare om lag 20% av den totale ekskresjonen av CO₂ i teleoster. Mesteparten av den resterende mengden CO₂ fra metabolismen vil hydreres til karbonsyre og så dissosiere til syre (proton) og bikarbonat og eventuelt videre til karbonat. I fiskeblod ved normal pH er forholdet CO₂ til karbonsyre 1000:1, mens forholdet CO₂ til bikarbonat er 1:20. Dette betyr at bikarbonat er den viktigste formen for CO₂ i blod. Selv om denne prosessen er spontan er den såpass treg at den tar flere sekunder eller minutter å fullføre ved lave temperatur, og det er for sent for en effektiv transport. For at reaksjonen skal gå raskere, så har røde blodlegemer det svært raske enzymet karbonsyre anhydrase (Ca) som omdanner CO₂ til karbonsyre som dissosierer umiddelbart til bikarbonat. Protonet, H⁺ vil så binde seg til hemoglobin og drive likevekten for hydrering mot høyre. Dermed vil partialtrykket av CO₂ synke i RBC, og mer CO₂ vil diffundere fra plasma og inn i de røde blodcellene til nesten all CO₂ er forbrukt. Etter hvert som mengden HCO₃⁻ øker i blodcellene, vil den eksporteres til plasma. Dette skjer ved hjelp av en transportør. Men som alle biologiske systemer, så tilstrebes det laddingsnøytralitet. Eksport av anionet bikarbonat må derfor balanseres med en like stor import av ett annet anion, i dette tilfellet klorid, Cl⁻. Dette kalles kloridskiftet og utføres av den samme ionetransportøren (anion exchanger) (band-III protein) som eksporterer bikarbonatet. Dette byttet skjer ved passiv transport og må derfor foregå ned en konsentrasjonsgradient. Det betyr også at den kan gå begge veier, noe som er viktig ved gjellene når denne prosessen i hovedsak skal reverseres. Band-III proteinene har mye høyere hastigheter enn det man finner i pattedyr, og er mindre følsomme for temperaturendringer. Innom fiskeartene er utvekslingen raskere i piggvar (*Scophthalmus maximus*) og atlantisk torsk (*Gadus morhua*) enn den er i regnbueørret og europeisk ål. Syklostomer som niøye mangler band-III protein. I disse fiskene blir bikarbonat værende i de røde blodcellene og det er ingen utveksling

av anioner mellom blodcellene og plasma. Likevel står dehydreringen av bikarbonat for 80% av CO_2 utskillelsen. Elasmobrancher har karbonsyre anhydrase både i blodceller og i plasma slik at de har en mindre kobling mellom CO_2 og oksygen, samtidig som Root effekten stort sett er fraværende.

Når blodet når gjellene vil CO_2 eksporteres over de tynne membranene og ut i det omkringliggende vannet. Dette reduserer partialtrykket i plasma samtidig som økt oksygenmetning på hemoglobinet vil stabilisere R-formen av hemoglobin slik at karbamin CO_2 og H^+ vil frigjøres. Økningen i H^+ spesielt vil drive karbonatlikevekten til venstre mot dehydrering av karbonat slik at det dannes CO_2 katalysert av det svært hurtige Ca. CO_2 vil så diffundere ut i plasma og ut over gjellene. Normalt så er dette en prosess hvor diffusjonen går ned en gradient, men i noen tilfeller kan deler av eksporten være stimulert av Ca i gjellepitelet som i enkelte fisk i ferskvann som bruker eksport av H^+ og bikarbonat til å koble import av NaCl.

I noen tilfeller blir konsentrasjonen av H^+ i de røde blodcellene svært høy. Dette kan skje under hypoksi eller ved svært høy metabolisme som ved hurtig svømming eller stress. Dette vil lede til en nedgang av pH i blodcellene. For å håndtere dette, har de fleste teleoster en Na^+/H^+ utveksler som eksporterer protonet ut av blodcellene i bytte med natrium. Dette hjelper å unngå Root skiftet og å opprettholde oksygenering av Hb selv om det i plasma kan gå mot acidose. Denne økningen av NaCl i cellene vil føre til at vann går inn i cellene, og blodcellene sveller. Denne svellingen vil øke andelen røde blodceller av plasma, hematokrit, en vanlig observasjon i stresset fisk. I mange teleoster aktiveres denne pumpen av katekolaminer via β -adrenerge reseptorer. Elasmobrancher har ikke denne pumpen mens kjeveløse fisk har flere løsninger. Niøye har en Na^+/H^+ pumpe men ikke anionpumpe mens slimål mangler både Na^+/H^+ og aniontransportere.



Figur 8.28. Transport av CO_2 fra vev til gjeller i teleoster. A) CO_2 diffunderer inn i RBC og det dannes karbonsyre ved hjelp av karbonsyre anhydrase som er en svært rask prosess. Denne dissosierer umiddelbart til bikarbonat og proton. H^+ bindes til hemoglobin og bikarbonat transporteres ut av RBC i bytte mot klorid i kloridskiftet. Små mengder CO_2 bindes opp i hemoglobinet og plasmaproteiner som karbaminer eller løst i plasma/RBC. Hydrering til karbonat vil også foregå spontan i plasma, men denne prosessen er svært sen. B) I gjellene vil denne prosessen i prinsippet reverseres. CO_2 diffunderer ned en konsentrasjonsgradient over gjellene samtidig som oksygen fortrenger H^+ på hemoglobin slik at likevekten forskyves mot venstre og mer CO_2 dannes. Transporten over gjellemembranen kan foregå på flere måter og kan være ren diffusjon, eller indirekte ved hjelp av Ca eller aktiv transport i forbindelse med NaCl opptak over gjeller til fisk i ferskvann.

8.5 LITTERATUR

8.5.1 Anbefalt litteratur

- Burggren WW, Farrell AP and Lillywhite H. 1997. Vertebrate cardiovascular physiology. In: Dantzler WH (ed.) *The Handbook of Physiology*, pp 215. New York: American Physiological Society. ISBN: 019507419X
- Eliason EJ and Stecyk JAW. 2021. The Cardiovascular System. In: Currie A. and Evans D.A. (eds.) *The Physiology of Fishes*, 5th edn. pp 47. Boca Raton, FL. CRC Press. ISBN 9780367477554
- Farrell AP. 1991. Circulation of body fluids. In: Prosser CL (ed.) *Comparative Animal Physiology*, pp. 509. New York: John Wiley and Sons. ISBN: 047185767X, 9780471857679
- Farrell, AP and Brauner CJ (eds.). 2019. Carbon dioxide, Vol 37 *Fish Physiology*. ISBN: 978-0-12-817609-2
- Farrell AP (ed.). 2011. *The Encyclopedia of Fish Physiology, From Genome to Environment*. Vol 1, 2 and 3, ISBN: 978-0-12-374545-3
- Fishman AP (ed.). 1990. *The Pulmonary Circulation, Normal and Abnormal*. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press. EISBN: 978-1-5128-0173-6
- Gamperl AK, Gillis TE, Farrell AP and Brauner CJ. 2017. *The Cardiovascular System*. *Fish Physiology*, vols 36A and 36B. San Diego, Academic Press. ISBN: 9780128041635 and ISBN: 9780128041642
- Hoar WS, Randall DJ and Farrell AP (eds). 1992. *The Cardiovascular System*. *Fish Physiology*, vols 12A and 12B. San Diego: Academic Press. ISBN: 978-0-12-804163-5.
- Icardo JM. 2017. 1 – Heart morphology and anatomy. In *Fish Physiology*, ed. Gamperl AK, Gillis TE, Farrell AP and Brauner CJ, *Fish Physiology, The cardiovascular system*. Vol 36, Part A, 1. doi.org/10.1016/bs.fp.2017.05.002.
- Icardo JM. 2012. Teleost heart: A morphological approach. In *Ontogeny and Phylogeny of the Vertebrate Heart*, ed Sedmera D and Wang T, pp 35. New York, NY, Springer. doi.org/10.1007/978-1-4614-3387-3_2
- Loretz Ca and Pollina C. 2000. Natriuretic peptides in fish physiology. *Comp Biochem Physiol A. Mol Integr Physiol* 125, 169. doi.org/10.1016/s1095-6433(99)00178-6
- Lugnier C, Meyer A, Charloux A, Andrès E, Gény B, and Talha S. 2019. The endocrine function of the heart: Physiology and involvements of natriuretic peptides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart failure. *J. Clin Med* 8, 1746 doi: 10.3390/jcm8101746
- Sandblom E and Axelsson M. 2011. Autonomic control of circulation in fish: A comparative view. *Autonomic Neurosci* 165, 127. doi.org/10.1016/j.autneu.2011.08.006
- Satchell GH. 1991. Venous return and venous pumps. In Satchell GH ed, *Physiology and form of fish circulation*. 126–40. Cambridge, Cambridge University Press. doi.org/10.1017/CBO9780511983719.009.
- Stephenson A, Adams JW and Vaccarezza M. 2017. The vertebrate heart: an evolutionary perspective. *J Anat* 231, 787. doi.org/10.1111/joa.12687.
- Vornanen M, Shiels HA and Farrell AP. 2002. Plasticity of excitation – contraction coupling in fish cardiac myocytes. *Comp Biochem Physiol Part A: Mol Integr Physiol* 132, 827. doi.org/10.1016/S1095-6433(02)00051-X.

8.5.2 Referanser til figurer og tabeller

Farrell AP (2011) The Encyclopedia of Fish Physiology, From Genome to Environment. Vol 1, 2 and 3, ISBN: 978-0-12-374545-3

Farrell AP, Eliason EJ, Sandblom E and Clark TD. 2009. Fish cardiorespiratory physiology in an area of climate change. Can J Zool 87, 835. doi.org/10.1139/Z09-092

ILLUSTRASJONER OG FIGURER.

Følgende har bidratt med figurer eller bilder til kapittel 8. Bidragsyterne beholder sine eventuelle copyrightrettigheter uten forkortelse.

Michael Axelsson: 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8A, 8.10B, 8.11, 8.12, 8.13, 8.14, 8.15, 8.16, 8.17A,B, 8.18, 8.19, 8.20B, 8.21, 8.23, 8.24, 8.26, 8.27.

Rolf Erik Olsen, Einar Ringø, Reidar Myklebust 8.8.A og B

Harald Kryvi: 8.8D, 8.9, 8.10A.

Lucas Zena: 8.20A.

Shutterstock: 8.22A og B.

Knut Gangåssæter, Doghouse: 8.28.