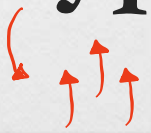
Pathophysiology-Hypertension

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah

Blood Pressure (BP) Regulation

(Hypertension HTN)

" Quick Review "

- Blood flow inside the lumin of blood Vessels
  - tunic interna (E.C)
  - tunic media (smooth muscels)
  - tunic externa (Protection)
- ↑ B.P is one of the Causes that lead to Dis function E.C.

Diagnosis for hyper tenssion need time bc. it may be Caused As a Result of stress, another factors that are not related for hypertenssion → " Sub-Acut "

" Blood Vessels Layers "

- tunica interna → Containe Endothelial Cells that are responsible of Controlling smooth blood flow (1), maintaining Vascular tone (2) (Coordination between Contraction And relaxation) through Producing Vasodilator (molecols that are responsable of Doing Vasodilation) and Vasoconstricter (molecules that are // // // Vasoconstriction).
- tunica media → Consists of smooth muscels that are responsible of doing Contraction and relaxation.
- tunica externa → responsable of Protection. [Adventitia]

Connective tissue (النسيج الضام) elastic fibers و collagen الياف

* وجود او عدم وجود هذه الطبقات يختلف حسب مكان او نوع الـ blood vessels

As blood vessels branch into smaller vessels, their walls become thinner. Capillaries have the thinnest walls, consisting of a single layer of endothelial cells.

انه الـ Endothelial Cells بتعمل balance بين [redacted] الـ agent اللي بتخفف حصيل في الـ inflammation و الـ agents اللي تقلل الـ inflammation.

و الـ Coagulation agents و بين الـ Anti-Coagulation agents. (4)

Hypertension

What do Blood Pressure Numbers Mean?

- Top number (Systolic) while the bottom number (Diastolic).
- Normal Blood Pressure: Blood Pressure of < 140/ 90.
- Blood Pressure of 130 to 139/ 85 to 89 should be closely watched.

- High Blood Pressure: Blood Pressure > 140/ 90. Usually NO SYMPTOMS! "The Silent Killer". May have headache, blurry vision, chest pain, and frequent urination at night.

Hypertension

Hypertension is a chronic disease and is usually asymptomatic in the early stages. Symptoms may appear later in advanced stages, so it is called the silent killer.

Later stages

stages 3 :

- Stage 1 = Mild HTN
  - 140–159 systolic
  - 99–90 أو diastolic Hypertension .pdf
- Stage 2 = Moderate HTN
  - 160–179 systolic
  - 109–100 أو diastolic Hypertension .pdf
- Stage 3 = Severe HTN
  - ≥180 systolic
  - 110≤ أو diastolic Hypertension .pdf

ترتيبهم للحفظ:

- Mild stage 1
- Moderate stage 2
- Severe stage 3

- اذا ارتفع الضغط الي فوق الـ 140 بصير عنا systolic HTN ← contraction
- اذا ارتفع الضغط الي تحت الـ 90 بصير عنا Diastolic HTN ← Relaxation

- HTN = sustained BP ≥ 140/90, أو ارتفاع أحد الرقمين عن الحد الطبيعي.

- لـ BP الي اقل من 140/90 بعتبره Normal .

① • sympathetic blockers
② • أو adrenergic antagonists

حتى نقلل تأثير السمبثاوي وننزل الضغط.
ليش؟لأن الـ sympathetic nervous system عادة يعمل:

- vasoconstriction of arterioles → يزيد TPR
- vasoconstriction of veins → يزيد venous return
- يزيد heart rate و contractility

وبالتالي يرفع blood pressure، وليس ينزله.

يعني بادوية الـ HTN بعطيه sympathetic antagonists
و adrenergic antagonists
بحيث يعمل عندي peripheral vasodilation

ليش بعمل chest pain لانو وحده من الـ complications انو بعمل angina
ولانو ارتفاع الضغط يزود workload on the heart
وهو اصلا silent killer المريض ما راح يحس بال stage 1 و stage 2
بس بيلش عندي بعض الـ organ Damage بيلش عندي تظهر مثل هذه الاعراض مثلا بعانو من
frequent urination at night

ليش لانو كمية الـ blood volume بتكون عالية جدا

Hypertension becomes more common with aging because blood vessels
وارتفاع الضغط مع الوقت يؤدي إلى أن
heart and arteries may not function appropriately

و التفسير الشائع يكون متعلقًا بـ loss of vascular
. increased vascular stiffness و elasticity

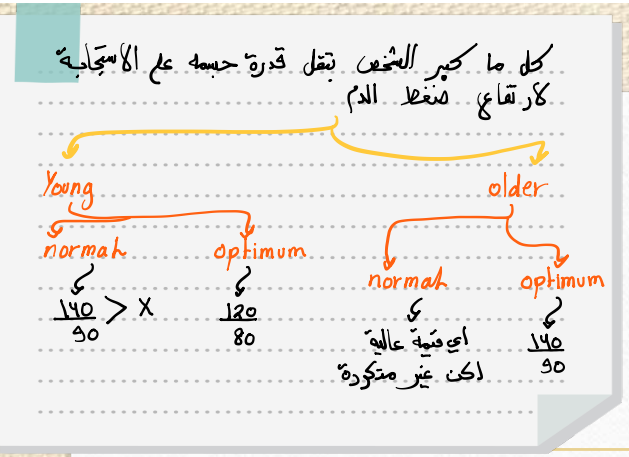
③

الخلاصة السهلة جدًا:
السمبثاوي عادةً يرفع الضغط لأنه:

- يسرّع القلب
- يزيد قوة الانقباض
- يسبب vasoconstriction

لذلك في علاج الضغط:

- نستخدم أدوية تقلل sympathetic activity
- أو تمنع adrenergic receptors
- حتى نعمل vasodilation
- ونقلل TPR
- فينخفض الضغط



Hypertension

Temporarily or sustained

In slides intermittent or sustained elevation of blood pressure

Temporarily / intermittent :المعنى
يعني مؤقت أو منقطع
الضغط يعلى أحيانًا ثم يرجع طبيعي

Sustained

يعني مستمر الضغط يظل مرتفعًا لفترة طويلة

شو يعني؟**prognosis**
توقع سير المرض ونتيجته مستقبلًا
يعني هل الحالة متوقع تتحسن ولا تسوء.
في عنا **Good prognosis** = التوقع جيد و **Bad prognosis** = التوقع سيء

شخص تعرض لـ **stress** وارتفع ضغطه لمدة أسبوع وبعدها رجع طبيعي، فهذا غالبًا:
temporary / transient elevation of blood pressure
يعني: ارتفاع مؤقت وليس بالضرورة **hypertension diagnosed**
إذن: أول أسبوع **bad prognosis** وبعدها **good prognosis**

Hypertension is an intermittent or sustained elevation of diastolic or systolic blood pressure.

Hypertension .pdf

المعنى:

- **sustained elevation** = ارتفاع مستمر
- يعني مش قراءة واحدة عابرة، بل ارتفاع ثابت أو متكرر

متقطع مستمر

- **Hypertension is an intermittent or sustained elevation of diastolic or systolic blood pressure. Generally, a sustained systolic blood pressure of 139 mm Hg or higher or a diastolic blood pressure of 89 mm Hg or higher indicates hypertension.**
- Increased blood pressure is the most common health problem in adults and the leading risk factor in CVD.
- It affects about 1 billion people worldwide.
- Hypertension increases with age.
- Males more than females until menopause. More in blacks compared to whites.

Hypertension becomes more common with aging because blood vessels
وارتفاع الضغط مع الوقت يؤدي إلى أن
heart and arteries may not function appropriately
و التفسير الشائع يكون متعلقًا بـ loss of vascular
. increased vascular stiffness& elasticity

Males more than females until menopause

الجملة معناها:

ارتفاع ضغط الدم يكون أكثر عند الذكور مقارنة بالإناث إلى أن تصل النساء لسنّ اليأس (menopause). Hypertension .pdf

شرح بسيط:

- قبل **menopause** → الرجال أكثر عرضة
- بعد **menopause** → يزيد الخطر عند النساء

بشكل ابسط:

- **قبل menopause**: الإستروجين يساعد على حماية الأوعية نسبيًا، لذلك HTN أقل عند النساء. PMC +1
- **بعد menopause**: تقل الهرمونات الأنثوية، فتزداد قابلية حدوث **hypertension** ومخاطر القلب.

secondary hypertension من أسباب Oral contraceptive drugs

ليش حبوب منع الحمل ترفع الضغط؟

السبب الرئيسي: لأنها تحتوي على estrogen

تأثير الإستروجين:

- **↑ تصنيع angiotensinogen في الكبد**
- **↑ تفعيل RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System)**

النتيجة:

- **↑ Angiotensin II → vasoconstriction**
- **↑ Aldosterone → احتباس Na + water**
- **↑ blood volume**

بالنهاية: ↑ blood pressure

Drug type used in HTN	Effect on BP	When stimulated	Location	Receptor
Alpha-blockers	**Increases BP** by increasing **TPR**	**Vasoconstriction**	Vascular smooth muscle	Alpha adrenergic receptors **Alpha-1**
Beta-blockers	**Increases BP**	↑ Heart rate, ↑ contractility, ↑ renin release	Heart, kidney	Beta adrenergic receptors **Beta-1**
Not the main target in HTN	May **decrease peripheral resistance**	**Vasodilation** and bronchodilation	Lungs Bronchi, some blood vessels	Beta adrenergic receptors **Beta-2**

نعمل Prevention

Lifestyle modification

1)Exercise كيف الرياضة تساعد

1) Exercise can improve collateral circulation

الرياضة قد تساعد على تحسين تكوّن أو كفاءة الأوعية الجانبية، وبالتالي تحسن وصول الدم للأنسجة .

2) It increases metabolism

يعني الجسم يحرق طاقة أكثر فتساعد على weight loss وتقلل السمنة، وهي من عوامل خطر hypertension

3) It helps lower blood pressure over time

لأنها: تقلل الوزن تقلل التوتر وتحسن كفاءة القلب والأوعية لذلك السلايدات تنصح بـ regular physical activity وتعتبر lack of exercise من عوامل الخطورة

2) تقليل الملح Nacl

السبب:الملح يعني sodium، والصوديوم يسحب معه الماء.

التأثير: يزيد water retention يزيد blood volume فيرتفع الضغط داخل الأوعية وقد يحمّل أكثر على القلب والكلى . النتيجة: تقليل الملح يساعد على تقليل blood volume وبالتالي يخفف blood pressure

شو الجسم يفرز عشان يقلل كمية الصوديوم بالدم ؟ Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

هرمون يفرَز من atria of the heart لما يزيد blood volume أو يزيد تمدد الأذين.

وظيفته: يزيد طرح sodium في البول وبالتالي يزيد خروج water فيقل blood volume وينخفض blood pressure

RAAS + aldosterone → retain sodium and water → ↑ BP

ANP → excrete sodium and water → ↓ BP

Diagnose hypertension

طب كيف نشخّص HTN؟

نشخّصه لما يكون ضغط الدم:

* ≥ 140/90

* وبشكل متكرر / مستمر

* مش من قراءة واحدة فقط

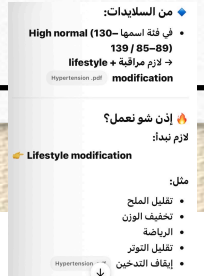
هون ما بنفع اضل ماشي على Lifestyle modification

لازم نعطي pharmacological treatment حسب قيمة الضغط (BP level)

American Heart Association Recommended Blood Pressure Levels

BP Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	Follow-up
Optimal	< 120	and	< 80	Recheck 2 years
Normal	< 130	and	< 85	Recheck 2 years
High Normal	130-139	or	85-89	Recheck 1 year

Even if blood pressure is below 140/90, individuals with risk factors such as family history are at increased risk of developing hypertension and should start lifestyle modifications to prevent progression. Hypertension .pdf



Normal blood pressure: < 140/90

American Heart Association Recommended Blood Pressure Levels

BP Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	Follow-up
Stage 1 (mild HTN)	140-159	or	90-99	Confirm within months
Stage 2 (moderate HTN)	160-179	or	100-109	Evaluate within 1 month
Stage 3 (severe HTN)	180 or >	or	110 or >	Evaluate immediately

hypertenssion Crisses + immediately hospital + having Complication + Death.

واحد اجى stage 1

Within 1 month

ببلش معه Lifestyle modification

و لما صار confirm Within 1 month
ببلش معه pharmacological treatment و بضل
Lifestyle modification
و بيضل مراقب ضغطة و برجع بعد شهر

عشان اعرف تأثير الدوا عليه
هدول الناس الي عندهم stage 1 بعطوهم اقل جرعة
دوا اذا اقل جرعة عملته Hypotensive
معناته هاد عندو احتمالية كبيرة يرجع عنده ال BP
يرجع يصير normal

اذا الدوا هاداستخدمه لمدة شهر شهرين و بالعكس
حافظلي على ال normal ما عمل عنده Hypotensive
بكون stage 1

كيف بدي اعرف انو هاد Hypotensive
شو القرائه الي بتقلك انو هاد Hypotensive
بكون اقل من optimal حسب ال American Heart
Association
بكون اقل من 120 بتحملوا ال systolic ل 100 اقل من
100 بصير Hypotensive Patient

غالبا ما بتظهر الاعراض الا الي عندو severe

اذا كان ال systolic اكبر من 200 أو ال Diastolic اكبر من
120 لازم مباشرة يدخل ع الطوارئ (emergency) و
الmedications بتكون على شكل IV ما بيزبط oral

$$BP = CO \times TPR$$
$$CO = HR \times SV$$

QUESTION

What are the main factors affecting blood pressure from venous return to blood pressure formation?

هو بسألك عن المسار أو التسلسل اللي يبدأ من:
رجوع الدم للقلب ، وينتهي إلى تكوّن ضغط الدم
يعني السؤال بصيغته البسيطة:
احكيلي الطريق اللي من venous return لحد BP، وما هي العوامل اللي تدخل في هذا الطريق؟
كلمة factors affecting
يعني: الأشياء التي تغيّر أو تؤثر على BP
وكلمة from venous return to blood pressure formation
يعني:ابدئي من أول نقطة وهي venous return وامشي بالتسلسل لحد BP
يعني هو كأنه يسألك:
كيف يرتفع BP إذا زاد رجوع الدم للقلب؟
أو اشرحي التسلسل من venous return إلى BP

ANSWER

The sequence starts with **venous return**, where increased blood return to the heart increases **ventricular filling (preload)** and **end-diastolic volume (EDV)**. This leads to an increase in **stroke volume (SV)**.

Stroke volume, together with **heart rate (HR)**, determines **cardiac output (CO)** according to the equation:
CO = HR × SV

Blood pressure is then determined by:
BP = CO × TPR

Therefore, any increase in **venous return, preload, stroke volume, heart rate, or cardiac output** will increase **blood pressure**.

نسخة أقصر جدًا (للحفظ السريع):

Venous return ↑ → preload (EDV) ↑ → stroke volume ↑ + heart rate → cardiac output ↑ → BP ↑

شرح الدكتورة

•Venous return = رجوع الدم من الجسم إلى القلب

•كل ما كانت كمية الدم الراجعة من الجسم إلى القلب أكبر، كمية الدم التي ستملأ الـ right atrium ستكون أكبر، وكمية الدم التي ستملأ الـ right ventricle ستكون أكبر، وبالتالي يزداد الـ preload.

- كلما زاد الـ venous return، يزداد الـ preload.

•The sequence starts with venous return, because when more blood returns to the heart, ventricular filling (preload) increases. This leads to an increase in stroke volume (SV).

•End-diastolic volume (EDV) يعني:
بعد ما يمتلئ البطين بالدم وقبل ما يبدأ systole كمية الدم الموجودة داخله اسمها end-diastolic volume
حجم الدم في البطين قبل الانقباض مباشرة
علاقته بالـ preload، كلما زاد venous return:
زاد امتلاء البطين زاد EDV زاد preload ثم زيادة EDV / preload تساعد على زيادة stroke volume

١

•لما يزيد الـ venous return، يزداد الـ end-diastolic volume (EDV)، وبالتالي يزداد الـ preload، وهذا يؤدي إلى زيادة الـ stroke volume (SV).

Stroke volume (SV) = End-diastolic volume (EDV) – End-systolic volume (ESV)
(SV = EDV – ESV)

ليش؟
لأنه لما زاد الـ venous return، زاد الـ end-diastolic volume (EDV)، وبالتالي زاد الـ preload.
يعني كمية الدم الراجعة من الـ lungs إلى الـ left side of the heart تزيد، وبالتالي كمية الدم التي راح تعبي الـ left ventricle راح تزيد.
والـ pressure of blood اللي طالع من الـ right ventricle للـ lungs،
أو من الـ left ventricle للـ systemic circulation راح يزيد.
هذا الـ pressure سميناه afterload، ونتيجة لذلك يزيد الـ heart rate، ونتيجة لذلك يزيد الـ stroke volume

٢

•شو يعني Cardiac output

Cardiac output is the amount of blood pumped by the ventricles per minute.
Cardiac output (CO): CO = HR × SV

- CO = Cardiac Output
- HR = Heart Rate
- SV = Stroke Volume

كمية الدم التي يضخها القلب في الدقيقة =
عدد ضربات القلب في الدقيقة × كمية الدم في كل ضربة

٣

Stroke Volume (SV):

Stroke volume هو كمية الدم التي يضخها البطين في كل ضربة واحدة.

Stroke volume is the amount of blood ejected by the ventricle in one beat and equals EDV minus ESV.

SV = EDV – ESV

- **EDV = End-diastolic volume = الدم الموجود في البطين قبل الانقباض**
- **ESV = End-systolic volume = الدم المتبقي في البطين بعد الانقباض**

EDV = الدم اللي عبّى البطين قبل الانقباض

ESV = الدم اللي ضل في البطين بعد ما صار contraction

وبالتالي:

SV = الدم اللي عبّى – الدم اللي ضل

- **علاقة الـ BP مع الـ blood volume centrally:**

يعني لما يكون الـ preload عالي، والـ afterload عالي، والـ stroke volume عالي، والـ heart rate عالي، والـ cardiac output عالي

بكون ال blood volume عالي و ال BP عالي

Increased blood volume → increased venous return → increased preload → increased stroke volume + heart rate → increased cardiac output → increased BP.

- **علاقة الـ blood volume مع الـ blood pressure centrally علاقة طردية.**

Peripherally الـ resistance تدخل عنا يصير لأنه كعامل، branching للـ blood vessels.

كلما قلّ الـ diameter أو الـ radius، تزيد الـ resistance.

فتصبح العلاقة بين الـ BP والـ resistance علاقة طردية.

BP = CO × TPR

* BP = Blood Pressure
* CO = Cardiac Output
* TPR = Total Peripheral Resistance

الناس اللي بصير عندهم ارتفاع في systolic blood pressure:
يكون نتيجة لزيادة الـ cardiac output (CO)، بسبب زيادة الـ heart rate أو stroke volume، وبالتالي يرتفع الـ blood pressure.

Systolic blood pressure

هذا يرتبط أكثر بـ:

- قوة ضخ القلب
- **stroke volume**
- **cardiac output**

يعني إذا زاد:

- **venous return**
- **preload**
- **stroke volume**
- **heart rate**
- **contractility**

فهذا يرفع cardiac output، وبالتالي يرتفع systolic blood pressure.
السلايدات تذكر أن sympathetic stimulation يزيد heart rate وcontractility، وأن تضيق الأوردة يزيد venous return وstroke volume.
إذن :ارتفاع systolic BP يكون أكثر بسبب زيادة cardiac output وقوة الضخ.
إذا المشكلة أكثر في:

- **heart pumping / stroke volume / cardiac output→ يرتفع systolic**

Systolic = heart factor

الناس اللي بصير عندهم ارتفاع في diastolic blood pressure:
يكون نتيجة لزيادة الـ total peripheral resistance (TPR)، بسبب vasoconstriction في الأوعية الطرفية (arterioles).

Diastolic blood pressure

هذا يرتبط أكثر بـ:

- **total peripheral resistance (TPR)**
- **خاصة vasoconstriction of arterioles**

السلايدات تذكر:

Vasoconstriction of arterioles results in increased vascular resistance

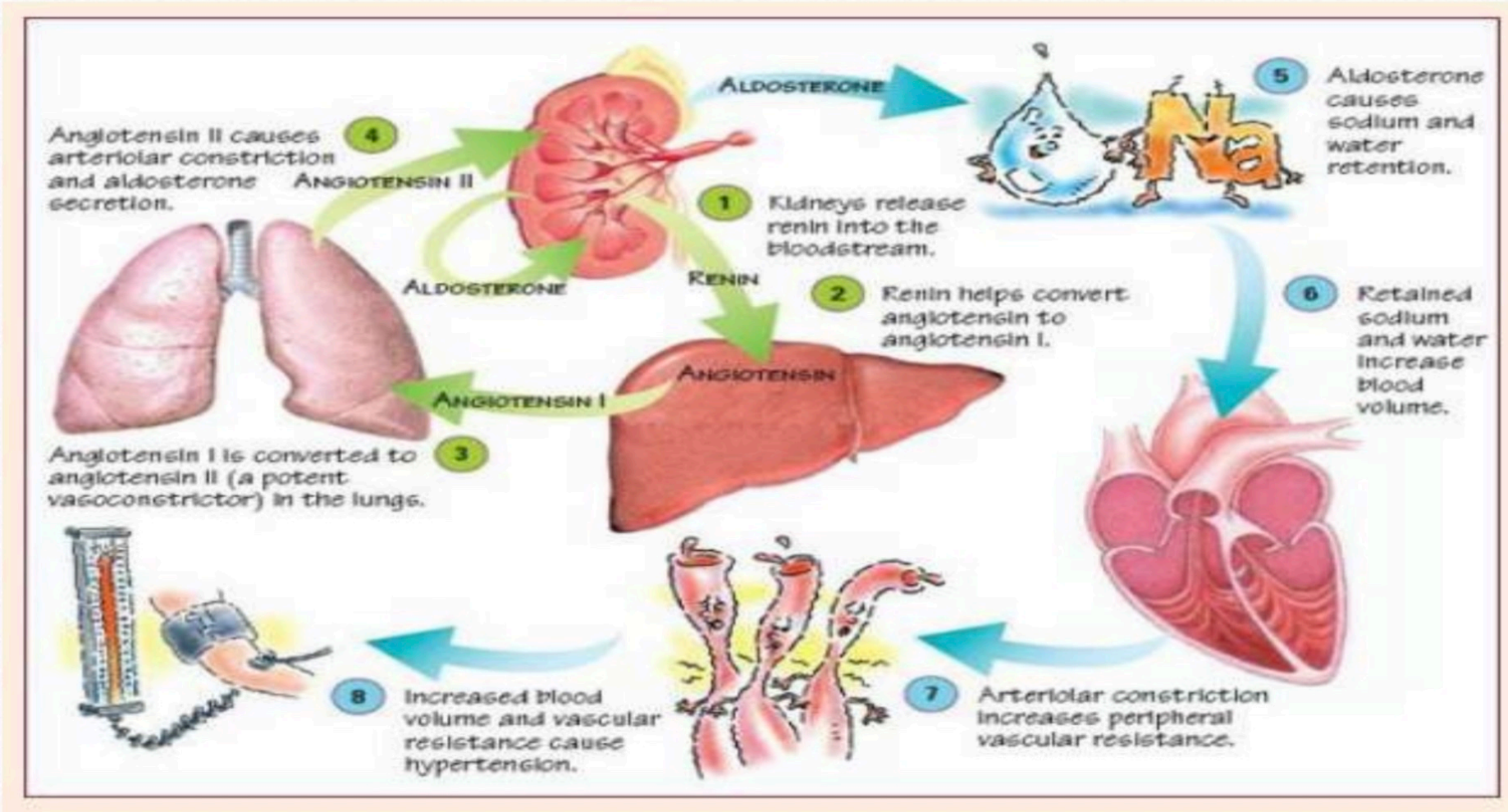
يعني إذا صار:

- **arteriolar vasoconstriction**
- **أو زادت resistance**
- **angiotensin II وصار RAAS أو تفعل→ يرتفع diastolic blood pressure أكثر.**

إذن : ارتفاع diastolic BP يكون أكثر بسبب زيادة peripheral resistance.
إذا المشكلة أكثر في:

- **arterioles / vascular resistance / TPR→ يرتفع diastolic**

Diastolic = resistance factor


ALDOSTERONE
5
Aldosterone causes sodium and water retention.
Angiotensin II causes arteriolar constriction and aldosterone secretion.
4
ANGIOTENSIN II
1
Kidneys release renin into the bloodstream.
ALDOSTERONE
RENIN
2
Renin helps convert angiotensin to angiotensin I.
6
Retained sodium and water increase blood volume.
ANGIOTENSIN
ANGIOTENSIN I
Angiotensin I is converted to angiotensin II (a potent vasoconstrictor) in the lungs.
3
8
Increased blood volume and vascular resistance cause hypertension.
7
Arteriolar constriction increases peripheral vascular resistance.

Hypertension

the Cause is unKnown , but it may be → obese, Family history, Eating salts, stress

- **Divided into two categories:**
  - **Primary** (most common) **or idiopathic** (Cause) **hypertension:**
    - Chronic elevation of blood pressure without evidence of other diseases.
    - Affect 90-95% of hypertensive patients.
  - **Secondary hypertension**: caused by other diseases like kidney disease (if it's related to a systemic disease that raises peripheral vascular resistance or cardiac output.).

it may be Caused As a result of Disease oR type of Drugs (medications)

Secondary hypertension

Secondary hypertension may be caused by:

- Renal hypertension.
- Adrenocortical hormone as:
  - Primary hyperaldosteronism. → ↑ الألدوستيرون
  - Excess corticosteroids (Cushing's syndrome).
- Adrenal gland abnormalities: Pheochromocytoma (rare catecholamine–secreting tumor of adrenal chromaffin cells it produces ↑adrenaline & noradrenaline, and they cause hypertension), characterized by episodes of headache, excessive sweating, and palpitation.

ارتفاع الكورتيزول
- ↑ D.M.
- ↑ H.R.
- moon face.
- Disposition of lipids.

rare type

Secondary hypertension

Secondary hypertension may be caused by:

- Coarctation of the aorta (narrowing or constriction of the aorta).
- Oral contraceptive drugs. "حبوب منع الحمل"
- Drugs as cocaine, amphetamine, and erythropoietin.
- Obstructive sleep apnea. نقف بالتنفس عند النوم
- Diabetes mellitus. بدمّر الـ Kidney tubuh و بقلل من قدرتها على التعامل مع الـسفنغل.
- Dysfunction of the thyroid, pituitary, or parathyroid gland. مسؤولة على الـ metabolism.
- Pregnancy (gestational hypertension. which is part of the preeclamptic toxemia that is characterized by edema, hypertension, and proteinuria (protein in urine). + hypertension = Pregnent toximia
- Neurologic disorders. الاعصاب غير قادرة على انتاج الـ A.P.

Neurologic disorders يعني اضطرابات في الأعصاب،
يعني sympathetic وparasympathetic.
بصير عندنا excessive stimulation للـ sympathetic neurons،
وإحنا حكينا مسبقًا إنو sympathetic neurons تتوزّع بشكل أكبر من الـ parasympathetic،
فعشان هيك تأثيرها بكون أكبر.
فإذا صار فيها disorder، ممكن يؤدي إلى حدوث hypertension.

renal disease أو stenosis in the afferent arteriole

فهذا يعني إن الدم الذي يدخل إلى الكلية يقل.
ماذا يحدث بعد ذلك؟
الكلية تفكر أن الضغط منخفض أو أن التروية قليلة، فتعمل:

- renin release
- تفعيل RAAS
- تكوين angiotensin II
- ثم vasoconstriction
- ثم aldosterone release
- ثم احتباس Na and water

النتيجة: ↑ blood volume و ↑ blood pressure
يعني ليش هذا مهم؟ لأن:قلة الدم الواصل للكلية قد تسبب hypertension

Narrowing of the afferent arteriole decreases blood flow to the kidney, so the kidney activates RAAS, which increases blood pressure.

Over time، إذا كان السبب ليس renal arteriole stenosis
أو afferent arteriole stenosis، وأن الـ cause هو other disease وليس في الـ kidney،
فبعد أن يصير عندهم systemic hypertension، ممكن أن يصير renal hypertension

١

Primary hyperaldosteronism يعني:
زيادة إفراز هرمون aldosterone من الغدة الكظرية نفسها بشكل أساسي ومباشر.

شو يعمل aldosterone؟
الـ aldosterone يسبب:

- ↑ sodium retention
- ↑ water retention
- ↑ potassium loss

إعادة امتصاص الصوديوم والماء في الـ Late distal tubule والـ Collecting duct.

الـ aldosterone وADH يشتغلوا على نفس المكان:
Late distal tubule وCollecting duct.

ويزيدوا الـ blood volume عن طريق أنهم يمنعوا secretion للـ sodium وwater، ويعملوا reabsorption.

2

Cushing's syndrome يعني:
حالة يصير فيها الجسم متعرّض لكمية عالية من cortisol لفترة طويلة.
زيادة cortisol تؤدي إلى:

- hypertension
- obesity في أماكن معيّنة، خاصة abdomen
- moon face
- ↑ blood glucose level

Cortisol has anti-inflammatory effects and suppresses the immune system
1) Anti-inflammatory effects
يعني: Cortisol يقلل الالتهاب
إذا في: swelling redness pain inflammation
فـ cortisol يخففهم.
2) Suppresses the immune system
يعني: Cortisol يثبّط أو يضعّف جهاز المناعة
يعني: يقلل نشاط immune cells و يقلل استجابة الجسم المناعية

يقلل الالتهاب ويثبّط استجابة الجهاز المناعي Cortisol

3

الناس اللي عندهم قحّة (سعال) أحيانًا يستخدموا أدوية فيها corticosteroids مثل betamethasone
هاي الأدوية تشبه cortisol وبتكون:
بتقلل الالتهاب في الجهاز التنفسي ← anti-inflammatory
ليش بنحذر من استخدامها لفترة طويلة؟ لأنه إذا استخدمت لفترة طويلة
* بتعمل suppression للـ immune system
* ممكن تزيد خطر infections
* ممكن ترفع blood glucose
* ومع الوقت تعطي أعراض مثل Cushing's syndrome
لذلك بنكتب على الوصفة:
لا يُستخدم لفترة طويلة / لا يُستخدم لأكثر من عدة أيام إلا بإشراف الطبيب لأنه بعمل أسوأ و لأنه الاستخدام الطويل يسبب آثار جانبية خطيرة

في بعض الناس يوجد tumor في الـ adrenal medulla المسؤولة عن إفراز epinephrine وnorepinephrine.

هذا الورم يُسمى: Pheochromocytoma

Pheochromocytoma is a rare catecholamine-secreting tumor of adrenal chromaffin cells. It produces adrenaline and noradrenaline, which cause hypertension.

Coarctation of the aorta

يعني: تضيّق في جزء من الشريان الأبهر (aorta)

شو بصير بالجسم؟

1. الدم يطلع من القلب → يمر في aorta
2. لما يكون في تضيّق: الدم ما بيمر بسهولة كأنه في "انسداد جزئي"

الجسم كيف يرد؟ القلب يضخ بقوة أكبر و الجسم يرفع الضغط عشان يمر الدم عبر التضيق

النتيجة: ↑ Blood pressure (hypertension)

هو secondary hypertension

لأنه: في سبب واضح (تضيّق في aorta) هو اللي عمل الضغط

2

Drugs such as cocaine, amphetamine, and erythropoietin تزيد epinephrine وnorepinephrine.

هاي الـ neurotransmitters بدنا نعمل لها termination:

يعني هاي الـ neurotransmitters يا إمّا يصير لها degradation،

يا إمّا ترجع لنفس الـ neuron اللي أفرزها ويصير لها reuptake،

أو تروح لـ neuron ثاني ويتم تخزينها داخل vesicles.

الـ cocaine ما بسمح للـ epinephrine وnorepinephrine يصير لهم reuptake،

فبضلوا عاليين في الـ systemic circulation.

والـ amphetamine بزيد من فتح الـ vesicles المحتوية على epinephrine وnorepinephrine.

وبالنهاية، هدول بزيدوا من الـ release الـ epinephrine وnorepinephrine في الـ circulation

Erythropoietin:

بزيد من synthesis للـ RBCs، ولما تزيد نسبتهم، بزيد عندي الـ blood pressure.

كيف؟

إذا زادت الـ RBCs بتزيد viscosity الدم→ بتزيد resistance→بزيد blood pressure.

3

Obstructive sleep apnea:
ما بناموا وما بيتنفسوا كويس، فيصير عندهم **hypoxia**.

كيف الجسم يستجيب لـ **hypoxia**؟
بزيد **contractility** لـ **heart muscle**.

Dysfunction of the thyroid, pituitary, or parathyroid gland:

إذا واحد عنده **pituitary disease**، بصير ↑ في **TSH**،
وبعدها ↑ في **T3** و**T4**،
فبصير عنده **hyperthyroidism**.

لما تزيد **T3** و**T4**:

- بزيد **metabolism**
- بصير عندهم **tachycardia**
- وبصير **more contraction** لـ **cardiac muscle**

الـ **pituitary gland** شو اللي بتفرزه؟
في عنا هرمون اسمه **adrenocorticotropic hormone (ACTH)**،
بزيد **cortisol**، ولما يزيد، بزيد **blood pressure**.

الـ **parathyroid gland** بتفرز **parathyroid hormone (PTH)**.

شو بشتغل ووين بشتغل؟
بشتغل في **kidneys**، في الـ **early distal convoluted tubule**.

شو بعمل؟
بزيد من **reabsorption** لـ **calcium**،
ولما يزيد **calcium**، بزيد **contraction**.

بالـ normal pregnant women ممكن يصير عندها tachycardia.
في عنا كمان preeclampsia
أو toxemia (تسمم الحمل)،
بصير عندها ثلاث أعراض: edema (تورّم) و hypertension و proteinuria
ليش هاي الأعراض بتصير؟
بالـ placenta (المشيمة) في arteries،
هاي الـ arteries عند بعض النساء ما بتتأثر،
وعند بعض النساء، مع تقدّم الحمل، المفروض تتوسّع أكثر
عشان توصل أكبر كمية من blood وnutrients وO_2 للجنين.
لكن أحيانًا بصير: hypoxia / hypoxemia أو ischemia
وischemia يعني نقصان كمية الدم وnutrients الواصلة للجنين.
ليش هذا الـ artery ما بيقدر يتوسّع؟
لأنه لما ما يصير فيه proper remodeling،
بصير عند الأم release factors،
وهاي الـ factors بتأثر على الأوعية وعلى الكلية.
وبتبلش تضر kidney tubules،
ولما تتضرر، المفروض البروتين ما يطلع بالبول،
لكن بصير proteinuria لأنه ما بصير proper filtration.
فهم موضوع البروتين والـ filtration:
لما كنا ناخد طبقات الـ kidneys، كنا نعرف إنه البروتين ما بصير له filtration،
خصوصًا الـ medium والـ large proteins،
لكن بصير يظهر نتيجة خلل بالـ filtration.
البروتين وين موجود؟
عنا:

- intracellular fluid
- plasma membrane
- interstitial fluid
- اللي فيها البلازما والـ capillaries

ما بين البلازما والـ interstitial fluid، الأيونات بتكون متشابهة، except البروتين.
البروتين نسبته عالية في البلازما،فـ ما بقدر يعبر capillary wall إلى الـ interstitial fluid. وكمان البروتين اللي يتصنّع داخل الخلية ما بقدر يعبر cell membrane، فبضل داخل الخلية.

①

شو بصير بالحالة المرضية (preeclampsia)؟
بصير عند المرأة الحامل hypertension،
وفي ضعف بالـ artery اللي بيوصل الدم للـ baby،
وبالتالي بصير destruction في الـ kidney tubules أو الكلية،
فبالعكس، بصير في filtration للبروتين،
وبصير يظهر البروتين في الـ urine (proteinuria).
وبنفس الوقت، بصير عندهم edema في الـ interstitial fluid.

ليش بصير edema؟
نورملي المفروض البروتين ما يطلع من البلازما
عن طريق الـ capillary wall إلى الـ interstitial fluid.
لكن بسبب الـ factors اللي عملت destruction،
صار في weakness في الـ capillary wall،
فشو بصير؟البروتين بيطلع.
ولما يطلع زي sodium وchloride وglucose،
بصير suction of water.
فالبروتين لما يطلع من البلازما إلى الـ interstitial fluid،
بسحب معه الماء (suction of water)، وعشان هيك بصير عندهم edema.

②

Hypertension

❖ Controllable Risk Factors:

- Increased salt intake.
- Obesity (Lectin works fine in non-obese people, but when an adipose tissue (fat) increases in the body, the sensor gets damaged).
- Alcohol.
- Stress.
- Lack of exercise.

❖ Uncontrollable Risk Factors:

- Heredity.
- Age.
  - ✓ Men between age 35 and 50.
  - ✓ Women after menopause.
- Race:
  - ✓ 1 out of every 3 African Americans.
  - ✓ Higher incidence in non-Hispanic blacks and Mexican Americans.

"Color" ←

Controllable Risk Factors

يعني عوامل نقدر نعمل عليها controlling:

- Increased salt intake
- Obesity

ليش الـ Obesity؟

أكثر ناس عرضة يصير عندهم hypertension.

في عنا هرمون اسمه Leptin،

هذا الهرمون لما الشخص ينصح، بصير عنده leptin resistance،فببطل يحس بالشبع.ولما يبطل إحساس الشبع، بتتوسّع الـ stomach،وبالـ cardiac muscle بزيد contractionلأنها بتصير تغذي منطقة أكبر،فهدول ممكن يصير عندهم hypertension.

- Alcohol وStress

شو بيعملوا؟

بيعملوا weakness بالـ tunica intima.

- Lack of exercise

Hypertension

- **Women and High Blood Pressure:**
  - Birth Control Pill.
  - Pregnancy.
  - Overweight.
  - After Menopause.
  - African Americans.

one of the causes of Disfunction E.C So it Can heach to Athero. → stable Anjaina → M.I → stroke if it was empolaism →
HF → Arrythmia → faillour of Several Organs. (Un// Speacially Kidney)

How does endothelial dysfunction lead to hypertension?

Hypertension

❖ What does High Blood Pressure do to my body?:

- Stroke.
- Congestive heart failure.
- Kidney failure.
- Heart attack.
- Heart rhythm problems.
- Aneurysm.

- High blood pressure adds to the workload of the heart.
- The heart must pump harder.
- If high blood pressure continues for a long time, the heart and arteries may not function appropriately.
- The heart may at first thicken and then dilate and weaken causing heart failure.
- Other body organs may also be affected.

stenosis

Athero, hyperlipidemia, stroke, Ischemia

إحنا حكينا عن hypertension، حكينا عن المستوى الطبيعي للـ blood pressure،
وكمان حكينا عن نوعين من hypertension:

primary hypertension
secondary hypertension

وحكينا عن staging of hypertension:

stage 1
stage 2
stage 3

وبدأنا نحكي عن secondary causes of hypertension وشرحنا ليش هي secondary.

الآن رح نحكي عن regulation of hypertension.
بالنسبة للـ regulation، في عنا نوعين.
حكينا عن regulation of hypertension بالـ physiology.
في عنا:

- short-term regulation
- long-term regulation

Short-term regulation of blood pressure يتم عن طريق baroreceptors:
وchemoreceptors.

Long-term regulation يتم عن طريق RAAS:
الهدف من regulation of blood pressure هو نحافظ على normal level of blood pressure.
بالنسبة للـ short-term regulation of blood pressure يتم عن طريق baroreceptors وchemoreceptors.
ليش سمّيناه short-term؟لأن استجابته سريعة، والجسم يحاول يرجّع imbalance إلى balance، سواء الضغط منخفض بدنا نرفعه أو مرتفع بدنا ننزله، فبصير activation للنظامين.

الـ short-term بيشتغل لمدة يومين أو ثلاثة، وبعدها long-term regulation اللي هو:

- RAAS
- ADH (antidiuretic hormone)
- epinephrine
- norepinephrine

هدول إلهم دور واضح بالـ sympathetic nervous system.
خلينا نرجع للـ short-term regulation of blood pressure، الذي يتم عن طريق baroreceptors وchemoreceptors.
الـ baroreceptors وchemoreceptors موجودين في الـ aortic arch وcarotid artery (خصوصًا carotid sinus).
الاستجابة بين الـ baroreceptors وchemoreceptors اللي بتكون موجودة على الـ aorta بتكون مختلفة عن اللي موجودة على الـ carotid artery، بحيث تكون الحساسية أعلى في الـ carotid لتغيّر blood pressure مقارنةً مع اللي على الـ aorta.
الـ baroreceptors تعمل direct detection للتغيّر في blood pressure:

- إذا الضغط عالي → activate
- إذا الضغط منخفض → activate

لكن الـ chemoreceptors تعمل indirect detection للتغيّر في blood pressure.
كيف بصير activation للـ chemoreceptors بشكل غير مباشر؟
عن طريق الـ pH.
لأنه لما يكون الـ blood volume عالي، يعني كمية O_2 عالية، فبكون عندهم أيضًا كمية CO_2 قليلة.
حسب الـ equation تبعت الـ carbonic acid:

$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$
$H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$

وبالتالي إذا كان عندي CO_2 قليل:

↓ H^+ → ↓ acidity → ↑ pH

لكن إذا كان الـ blood volume قليل:

↓ O_2 → hypoxia → ↑ CO_2 → ↑ H^+ (hypercapnia) → ↑ acidity → ↓ pH
→ activation of chemoreceptors

تغيّر في blood pressure صار في

sensation بالـ baroreceptors وchemoreceptors

→ generation generation of action potential

كيف بصير generation of action potential؟

الخلية عندها resting membrane potential = -70 mV

عند stimulation:

تنفتح Na^+ channels

نوصل threshold = -55 mV

يرتفع إلى +30 mV

هذا يسمى depolarization → action potential

كيف صار opening للـ sodium ion channels؟

في نوعين receptors:

- ionotropic receptors
- metabotropic receptors

اللي عندك كالتالي:

الـ baroreceptors وchemoreceptors بجانب ion channels،

إما تكون ion channels مرتبطة مباشرةً مع الـ baroreceptors

وchemoreceptors، وبالتالي لما يصير activation إلهم، بصير opening للـ sodium ion channels.

ولما يصير opening للـ sodium ion channels:

نوصل threshold -55 mV

يرتفع إلى +30 mV

هذا يسمى depolarization → action potential

الإشارة تنتقل عبر الـ parasympathetic nervous system على شكل sensory information من خلال sensory neuron.

والـ sympathetic nervous system أيضًا ينقل الإشارة.

الـ parasympathetic neuron يُسمّى vagus nerve.

إذا كان عند شخص BP high، وصار في activation للـ baroreceptors

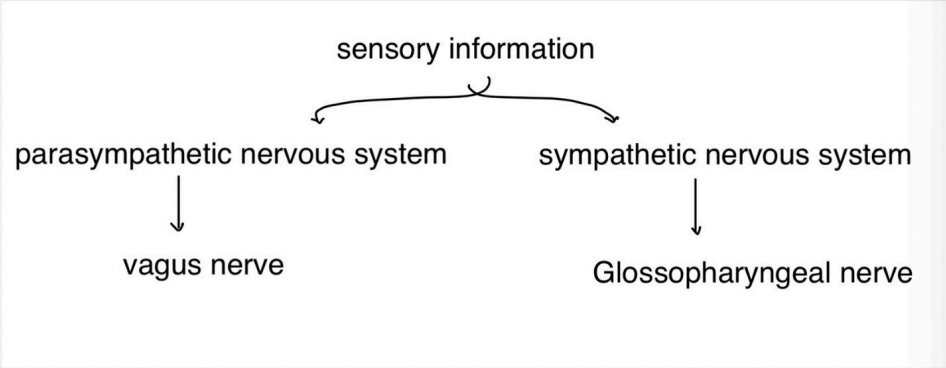
وchemoreceptors، وopening للـ sodium ion channels، ينتقل هذا الـ action potential عبر vagus nerve لحد ما يوصل إلى الـ brain.

إذا كان عند شخص BP low، وصار في activation للـ baroreceptors

وchemoreceptors، وopening للـ sodium ion channels، ينتقل هذا الـ action potential عبر glossopharyngeal nerve.

المتعلقة بالـ sensory information مسؤول عن نقل Glossopharyngeal nerve

sympathetic nervous system إلى الـ brain.



بالـ brain في عنا centers، وتنقسم إلى:

- cardiac stimulatory center
- cardiac inhibitory center
- respiratory center

الـ respiratory center:→ وظيفته تنظيم التنفس (breathing)

بالنهاية، الـ sympathetic nervous system يؤثر على:

- cardiac muscle
- lungs

الـ sympathetic ماذا يفعل على الـ cardiac muscle؟

يعمل constriction

لكن ماذا يفعل على الـ lungs؟

يعمل bronchodilation

الـ parasympathetic يعمل العكس على cardiac muscle، فيقلل الـ constriction،وعلى الـ respiratory center يحدث bronchoconstriction →

تضييق الشعب الهوائية

بالـ brain في عنا centers، وتنقسم إلى:

- cardiac stimulatory center
- cardiac inhibitory center
- respiratory center

الـ respiratory center:→ وظيفته تنظيم التنفس (breathing)
بالنهاية، الـ sympathetic nervous system يؤثر على:

- cardiac muscle
- lungs

الـ sympathetic ماذا يفعل على الـ cardiac muscle؟
يعمل constriction
لكن ماذا يفعل على الـ lungs؟
يعمل bronchodilation
الـ parasympathetic يعمل العكس على cardiac muscle، فيقلل الـ constriction،وعلى الـ respiratory center يحدث bronchoconstriction →
تضييق الشعب الهوائية

عشان هيك الأصح نحكي إنه في عنا vasomotor center، ويتكون من:

- vasoconstrictor area: مسؤولة عن vasoconstriction
- vasodilator area: مسؤولة عن vasodilation
- sensory area

مكانها موجود في الـ vasomotor area، وتستقبل الإشارات إما عن طريق:

- glossopharyngeal nerve
- vagus nerve

الـ sensory area الموجودة في الـ vasomotor area تحتوي على nucleus اسمها tractus solitarius،وهي عبارة عن nucleus، وهي cell body لـ interneuron.
عليها dendrite، وهو يستقبل الـ signal (action potential)، وبصير activation، ثم يتم generation للـ action potential داخل الـ neuron.
هذا الـ action potential الذي حصل نتيجة تحفيز الـ sensory area، إما أن تذهب الإشارة إلى:

- vasoconstrictor area
- أو vasodilator area

كيف تشتغل هذه الـ centers؟

1. vasoconstrictor area:

يفرز epinephrine وnorepinephrine ويعمل vasoconstriction
لازم أكون مركز هل أنا بحكي عن الـ organ ولا عن الـ blood vessels الخارجة من الـ organ
إذا كان عند شخص BP low، وصار في activation للـ baroreceptors وchemoreceptors، وopening للـ sodium ion channels، ينتقل هذا الـ action potential عبر glossopharyngeal nerve،ويذهب إلى vasoconstrictor area ويحدث peripheral vasoconstriction.إذا بدي أعمل vasodilation، تذهب الإشارة إلى vasodilator area،لكن الذي يحدث فعليًا: إذا صار dilation لا يحدث vasoconstriction

The fibers of the neuron that pass through the vasodilator area also pass through the vasoconstrictor area, and when the vasodilator area is activated, it inhibits the vasoconstrictor area.

vasodilator area:

تثبط vasoconstrictor وتعمل vasodilation
بالنهاية، إما يحدث constriction أو dilation حسب مكان التأثير
إذا كان عند شخص BP low، وصار في activation للـ baroreceptors وchemoreceptors، وopening للـ sodium ion channels، ينتقل هذا الـ action potential عبر glossopharyngeal nerve،ويذهب إلى vasoconstrictor area ويعمل peripheral vasoconstriction،ويذهب إلى cardiac stimulatory center بجانب الـ vasomotor center، فيحفّز constriction of the cardiac muscle، ويحدث تثبيط للـ cardiac inhibitory center،والعكس في الـ parasympathetic.

إذا كان عند شخص BP high، وصار في activation للـ baroreceptors وchemoreceptors، وopening للـ sodium ion channels، ينتقل هذا الـ action potential عبر vagus nerve، ويحدث activation عن طريق tractus solitarius الموجودة كـ sensory area،والـ sensory area تعرف إلى أين تنقل الإشارات.
كونه parasympathetic، فأنا بدي أقلل من cardiac contraction، فأعمل stimulation للـ cardiac inhibitory area، وأثبط الـ cardiac stimulatory area،فيحدث peripheral وcentral vasodilation vasoconstriction.

Sympathetic Nervous System

Centrally (على القلب):

- ↑ heart rate
- ↑ contractility
  → ↑ cardiac output (CO)

Peripherally (على الأوعية):

- Vasoconstriction لـ arterioles
  → ↑ total peripheral resistance (TPR)
- Vasoconstriction لـ veins
  → ↑ venous return
  → ↑ preload

النتيجة النهائية:

↑ CO + ↑ TPR → ↑ Blood Pressure

Parasympathetic Nervous System

Centrally (على القلب):

- ↓ heart rate
- ↓ contractility (بشكل أقل من السمباثتيك)

Peripherally (على الأوعية):

- له دور محدود جدًا في تنظيم الدورة الدموية
- تأثيره الأساسي على القلب

مين يعمل Vasoconstriction و Vasodilation؟

- Sympathetic:
  - يعمل vasoconstriction (التأثير الأساسي)
  - ممكن يعمل vasodilation في بعض الأنسجة مثل skeletal muscles
- Parasympathetic:
  - تأثيره ضعيف جدًا على الأوعية
  - ليس المسؤول الرئيسي عن vasodilation

الخلاصة:

- Sympathetic → يزيد الضغط (↑ heart + vasoconstriction)
- Parasympathetic → يقلل ضربات القلب ويهدّي الجسم 💯

Autonomic Nervous System

Sympathetic Nervous System:

- يعمل vasoconstriction لـ arterioles
- → ↑ vascular resistance → إعادة توزيع الدم
- يعمل vasoconstriction لـ veins

→ ↑ venous return
→ ↑ ventricular filling
→ ↑ stroke volume

- heart activity ↑

→ ↑ heart rate
→ ↑ contractility

Parasympathetic Nervous System:

له دور بسيط في تنظيم الدورة الدموية، وأهم تأثيره على القلب:

→ ↓ heart rate
→ ↓ contractility (عن طريق vagus nerve)

Sympathetic → يزيد الضغط والنشاط القلبي
Parasympathetic → يقلل ضربات القلب

Branching of blood vessels:

* Artery → Arterioles →
* Arterial Capillaries →
* Venous Capillaries →
* Venules → Vein

مين بصير عنده contraction لأي blood vessels من هدول؟الـ capillaries لا تحتوي على smooth muscle.

طيب كيف بدي أعرف الـ blood flow اللي داخل على الـ capillaries؟عن طريق الـ precapillary sphincters. وتتجمع هاي الـ capillaries على شكل metarterioles. فمن خلالهم أنا بقدر أحدد كم كمية الدم اللي داخلة على الـ capillaries للـ arteries والـ arterioles والـ venules والـ veins.

الـ Sympathetic Nervous System: بعمل centrally على الـ arteries vasodilation ولما نوصل لعند الـ arterioles بعمل الـ sympathetic vasoconstriction هيك أنا بضمن إنو الـ blood ما راح للـ peripheral organs. وبرجع للـ venules والـ veins وبعمل vasoconstriction.

ليش؟ علاقة الـ blood volume مع الـ blood pressure centrally علاقة طردية، وعلاقة الـ blood volume مع الـ blood pressure peripherally علاقة عكسية بوجود الـ resistance.

لما أعمل vasoconstriction على الـ arterioles أنا منعت الدم يروح على الـ peripheral organs.

لما أعمل vasoconstriction على الـ venules والـ veins، أنت هيك زدت الـ resistance وزدت الـ pressure عشان أسمح لضغط أكبر يرجّع الدم إلى القلب.

لكن عندك الـ capillaries والـ precapillary sphincters والـ metarterioles، ما بصير فيهم vasoconstriction.

الـ vasoconstriction بصير في الـ arterioles والـ venules والـ veins

Long-Term Control

الذي يشتغل هو Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS).

كيف يشتغل الـ RAAS؟

لما ينخفض الـ blood pressure أو يقل الـ blood volume، تقل كمية الدم الواصلة إلى الكليتين، وبالتالي يقل renal perfusion أو glomerular filtration، فتستجيب الكلية بزيادة إفراز renin من juxtaglomerular cells.

بعدها يبدأ نظام الـ RAAS:

الـ renin يحول angiotensinogen إلى angiotensin I.

الـ angiotensinogen يكون مُصنَّعًا في liver وموجودًا في الدم.

بعد ذلك، يقوم angiotensin-converting enzyme (ACE) الموجود في lungs بتحويل angiotensin I إلى angiotensin II.

ما تأثير angiotensin II؟

- يعمل vasoconstriction peripherally ويقلل من الـ vasodilators
- يحفّز إفراز aldosterone الذي يزيد إعادة امتصاص الصوديوم بشكل مباشر من الكلية

ما تأثير aldosterone؟

Increases sodium and water reabsorption from the late distal convoluted tubule and collecting duct

وهو نفسه يزيد الـ reabsorption من الـ proximal convoluted tubule (PCT) of the kidney.

Antidiuretic Hormone (ADH) (Vasopressin)

المصدر: يُنتَج في الـ hypothalamus ويُفرَز من الـ posterior pituitary gland.

متى يُفرَز؟ يُفرَز عندما:

- ↓ Blood volume
- ↓ Blood pressure
- ↑ Osmolarity of blood

ماذا يفعل ADH؟

1. يزيد إعادة امتصاص الماء في الكلى
   يعمل على الـ collecting duct فيزيد water reabsorption.
2. يقلل كمية البول
   لأن الماء يعود إلى الدم بدل أن يخرج مع البول.
3. يسبب vasoconstriction
   وبالتالي يمكن أن يزيد blood pressure.

كيف يعمل الـ ADH (Vasopressin)؟ يؤثر على:

- Late distal tubule
- Collecting duct

ويزيد إعادة امتصاص الماء (وليس الصوديوم بشكل مباشر).

توجد قنوات لنقل الماء تُسمّى Aquaporins.

آلية العمل:

1. يرتبط الـ ADH مع V2 receptors الموجودة على:
   - Late distal tubule
   - Collecting duct
2. يحفّز إدخال قنوات الماء Aquaporin-2 في الغشاء.
3. يسمح بمرور الماء من البول إلى الدم (زيادة water reabsorption).

النتيجة:

- ↓ كمية البول
- Blood volume ↑
- Blood pressure ↑

V1 receptors وتأثيره على ADH

يعمل الـ ADH على V1 receptors الموجودة على vascular smooth muscle.

ما الذي يحدث؟

1. يرتبط الـ ADH مع V1 receptors
2. الموجودة على smooth muscle of blood vessels
3. يؤدي ذلك إلى vasoconstriction (تضيق الأوعية الدموية)

النتيجة:

- ↑ Vascular resistance
- ↑ Blood pressure

> ADH (Vasopressin) يعمل على نوعين من المستقبلات وليس فقط واحدًا:

Receptor	Location	Effect
V1 receptors	في الأوعية الدموية (vascular smooth muscle)	Vasoconstriction → ↑ Blood pressure
V2 receptors	في الكلى (Late distal tubule & Collecting duct)	↑ Water reabsorption عبر Aquaporin-2

ANP (Atrial Natriuretic Peptide)

ينفرز من atria of the heart لما يزيد blood volume ويزيد تمدد الأذين.

وظيفته: ينزّل blood pressure وblood volume.

كيف؟

- يزيد طرح الصوديوم والماء
- يعاكس RAAS
- يساعد على تقليل الضغط

ANP	Atrial Natriuretic Peptide	يُفرز من atria of the heart	لما يزيد blood volume ويزيد atrial stretch	يزيد طرح الصوديوم والماء، ويعاكس RAAS	↓ blood volume ، ↓ blood pressure
ADH	Antidiuretic Hormone (Vasopressin)	يُنتَج في hypothalamus ويُفرز من posterior pituitary Hypertension .pdf	عند ↓ blood volume أو ↓ blood pressure أو ↑ osmolarity Hypertension .pdf	يزيد water reabsorption في الكلية، يقلل البول، ويعمل vasoconstriction عبر V1 receptors Hypertension .pdf	↑ blood volume ، ↑ blood pressure
Aldosterone	Aldosterone	يُفرز استجابةً لـ Angiotensin II ضمن RAAS Hypertension .pdf	عند تفعيل RAAS	يزيد إعادة امتصاص الصوديوم والماء في الكلية Hypertension .pdf	↑ blood volume ، ↑ blood pressure

مقارنة سريعة جدًا

الهرمون	ماذا يحتفظ / يطرح؟	تأثيره على الضغط
ANP	يطرح Na^+ + water	ينزل BP
ADH	يحتفظ water	يرفع BP
Aldosterone	يحتفظ Na^+ + water	يرفع BP

في عنا afferent arteriole بدخل على الكلية، اسمه afferent arteriole، وفي عنا شريان بطلع من الكلية اسمه efferent arteriole.

الـ glomerular filtration rate (GFR) هو سرعة السائل الذي تمّت فلترته من Bowman's capsule.

وبوصل إلى الكلى حوالي 25% من الـ cardiac output.

تأثير Angiotensin II على الـ afferent arteriole هو vasoconstriction، وبالتالي تقل كمية الدم الداخلة إلى الـ glomerulus، مما قد يؤدي إلى انخفاض في GFR.

عنا بالـ renal diseases في عنا mild sympathetic stimulation وmoderate sympathetic stimulation وsevere sympathetic stimulation.

لما أنا أحكي إنو Angiotensin II عمل vasoconstriction بكمية عالية على الـ afferent arteriole، هو بعمل vasoconstriction على الـ efferent، لكن بكمية قليلة، هاد لما أحكي إنو صار strong stimulation على الـ sympathetic nervous system.

لما أحكي عن moderate sympathetic stimulation بصير vasoconstriction على الـ afferent وvasoconstriction على الـ efferent بنفس الدرجة، فواحد بقلل الـ glomerular filtration rate (GFR) والثاني بزيد، فبعملوا balance، فالـ sympathetic ببلش يرتفع شوي على الـ autoregulation.

لكن لما أعمل mild sympathetic stimulation، الـ autoregulation بنافس الـ sympathetic، فبيشتغل عندك الـ myogenic mechanism والـ tubuloglomerular feedback system.

الـ autoregulation تبع الـ glomerular filtration rate (GFR) كيف بشتغل؟ بكون بالبداية dominant على الـ sympathetic nervous system.

في عندك cell بتكون موجودة بالـ distal convoluted tubule اسمها macula densa، بتكون very sensitive لتغيّر sodium ions.

وبالتالي لما تقل كمية الـ blood flow اللي فايته على tubules of the kidney، بصير عنا activation للـ osmoreceptors اللي بتكون موجودة بالـ macula densa، وهي بتعمل على إنتاج vasoconstrictor وبتعمل على vasoconstriction على الـ afferent أو vasodilator وبتعمل على الـ vasodilation على الـ efferent حسب إذا بدي أزيد أو أقلل الـ glomerular filtration rate (GFR).

إذا كان عندي severe hypotension أو hypertension، لازم الـ sympathetic nervous system يصير dominant على الـ autoregulation، وبالتالي بصير عندي vasoconstriction على الـ afferent والـ efferent، والـ Angiotensin II بعمل أكثر على الـ afferent من الـ efferent عشان يقلل الـ glomerular filtration rate (GFR).

الـ ANP ماذا يفعل على الـ glomerular filtration rate (GFR)؟
الـ ANP يعمل على زيادة الـ GFR.
لماذا؟
لأنه يزيد من إخراج الصوديوم والماء (sodium and water excretion) في البول.

كيف؟

- يعمل vasodilation على الـ afferent arteriole
- مما يزيد دخول الدم إلى الـ glomerulus
- وبالتالي يزيد glomerular filtration (GFR)
- ويزيد خروج Na^+ و water

الخلاصة:

↑ blood volume → ↑ atrial stretch → ↑ ANP
→ ↑ sodium and water excretion
→ ↓ blood volume
→ ↓ blood pressure

Arterial Blood Pressure Regulation

- **Short term regulation of blood pressure:**

  - A regulation of blood pressure due to a change in position.
  - Baroreceptor reflex (Immediate rapid mechanism). This is done/regulated by baroreceptors, which are responsible for regulating blood pressure from moment to moment. Baroreceptors prevent fluctuating BP.
  - Baroreceptors are neurons (collection of nuclei) located in the arch of the aorta and large blood vessels of the chest.
  - These baroreceptors are sensitive to either increase or decrease in blood flow.

Arterial Blood Pressure Regulation

- **Short term regulation of blood pressure:**

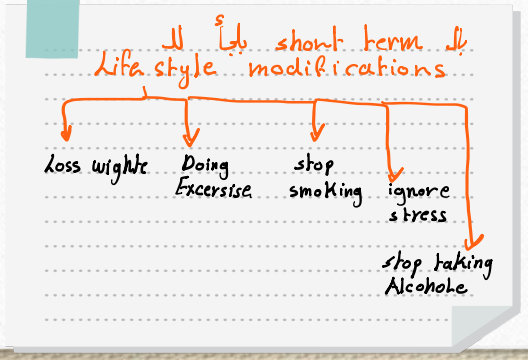
  - In the case of decreasing blood flow (hypotension), these receptors will send an impulse through the glossopharyngeal nerve to the vasomotor center, which is located in the medulla oblongata (have a collection of nuclei which are called tractus solitarius).

  - The vasomotor center (tractus solitarius) will stimulate the sympathetic nervous system, increasing contractility, and cardiac output. It also enhances the release of epinephrine & norepinephrine from the medulla of the adrenal gland which leads to central vasodilation and peripheral vasoconstriction; so, BP will return to normal.

Arterial Blood Pressure Regulation

Short term regulation of blood pressure:

- In the case of an increase in blood flow, the impulse will be sent to the vasomotor center (tractus solitaries). It will block the sympathetic nervous system rather than stimulate the parasympathetic nervous system. Thus, contractility and cardiac output will be decreased, vasodilation peripherally will occur, and BP will return to normal.



Nervous Regulation of the Circulation

Nervous control of the circulation mainly affects more global functions (e.g., redistribution of blood flow, cardiac contractility, and rapid control of arterial blood pressure).

Autonomic Nervous System

- **Sympathetic Nervous System** (Norepinephrine is the neurotransmitter substance): It stimulates vasoconstriction by activation of alpha adrenoceptors on vascular smooth muscle.

Nervous Regulation of the Circulation

Autonomic Nervous System

- **Sympathetic Nervous System:**
  - Vasoconstriction of arterioles results in increased vascular resistance and redistribution of blood flow.
  - Vasoconstriction of veins results in increased circulating blood volume, increased venous return, which subsequently leads to increased ventricular filling and stroke volume.
  - Increase in the activity of the heart (heart rate and contractility ↑).

Nervous Regulation of the Circulation

Autonomic Nervous System

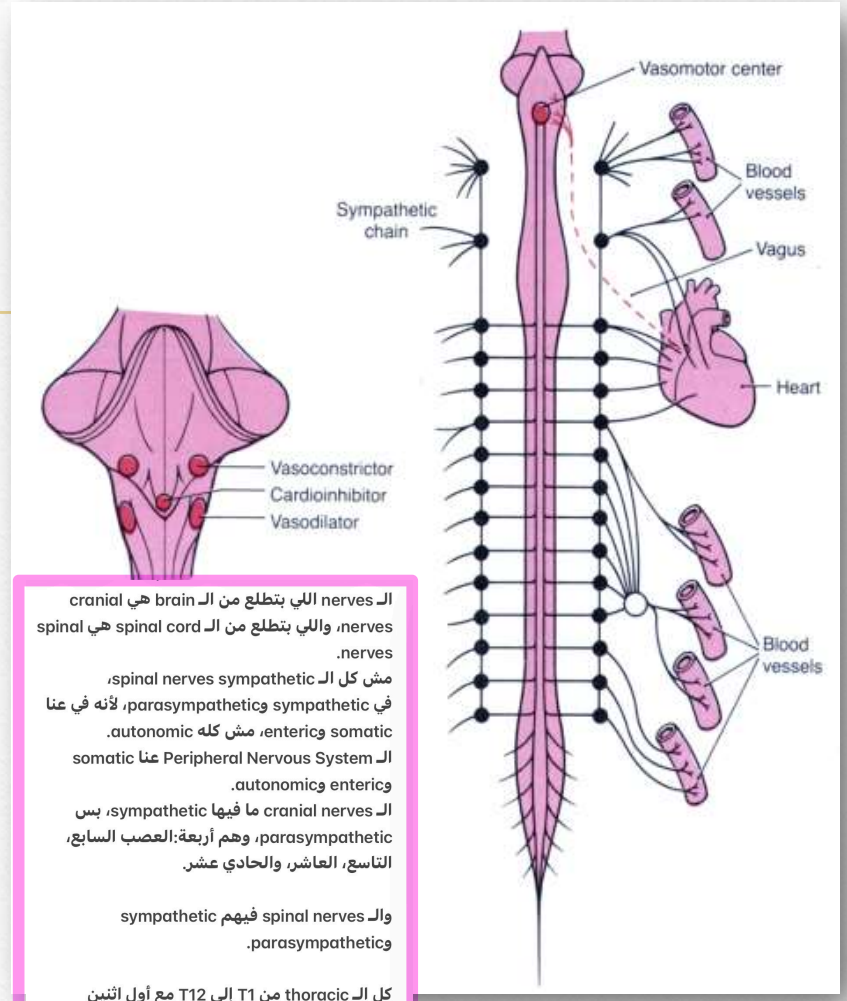
- **Parasympathetic system:**

Plays a minor role in the regulation of circulation. Its important function relates to its control of the heart rate (stimulation of *vagus nerves* results in a decrease in heart rate and contractility).

Anatomy of the Sympathetic Nervous Control of the Circulation

Nerves leave the spinal cord through thoracic and lumbar spinal nerves, pass into the sympathetic chain, and then into the circulation through:

- Specific sympathetic nerves innervate the vasculature of the internal viscera and the heart.
- The spinal nerves innervate mainly the vasculature of the peripheral metarterioles.



الـ cranial nerves اللي بتطلع من الـ brain هي spinal nerves، واللي بتطلع من الـ spinal cord هي spinal nerves.
مش كل الـ spinal nerves sympathetic، في sympathetic وparasympathetic، لأنه في عنا somatic وenteric، مش كله autonomic.
الـ Peripheral Nervous System عنا somatic وautonomic وenteric.
الـ cranial nerves ما فيها sympathetic، بس parasympathetic، وهم أربعة:العصب السابع، التاسع، العاشر، والحادي عشر.

والـ spinal nerves فيهم sympathetic وparasympathetic.

كل الـ thoracic من T1 إلى T12 مع أول اثنين lumbar (L1 و L2) هدول sympathetic.

الـ parasympathetic إلهم علاقة بالـ sacral nerves و همه S2 و S3 و S4

The Sympathetic Vasoconstrictor System and its Control by the Central Nervous System

- **The distribution of vasoconstrictor fibers varies:**
  - Greater distribution in the kidneys, gut, spleen, and the skin.
  - Less potent in the skeletal muscle and brain.
- **Vasomotor center:**
  - Located in the brain (reticular substance of the medulla and lower pons).
  - -transmits impulses through the spinal cord and hence sympathetic vasoconstrictor fibers to almost all blood vessels of the body for blood pressure control.

Areas of the Vasomotor Center:

1. Vasoconstrictor Area:

Neurons secrete norepinephrine which stimulates the vasoconstrictor neurons of the sympathetic nervous system.

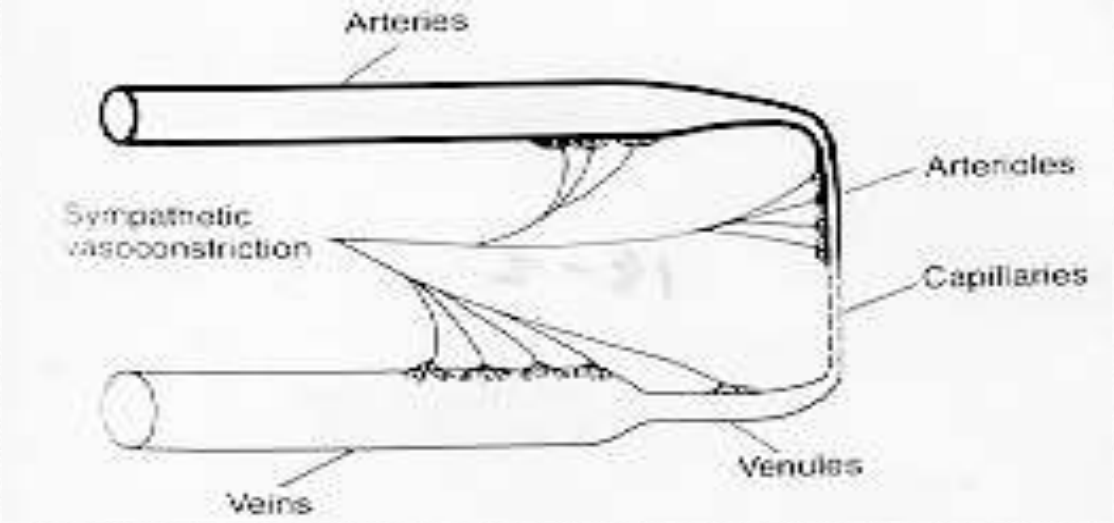
2. Vasodilator Area:

Fibers from neurons in this area project upward to the vasoconstrictor area and inhibit vasoconstrictor activity.

3. Sensory Area:

Receives sensory nerve signals from the vagus and glossopharyngeal nerves and the output signals from this sensory area then help to control the activities of both the vasoconstrictor and vasodilator areas, thus providing "reflex" control of many circulatory functions (e.g., **baroreceptor reflex** for blood pressure control).

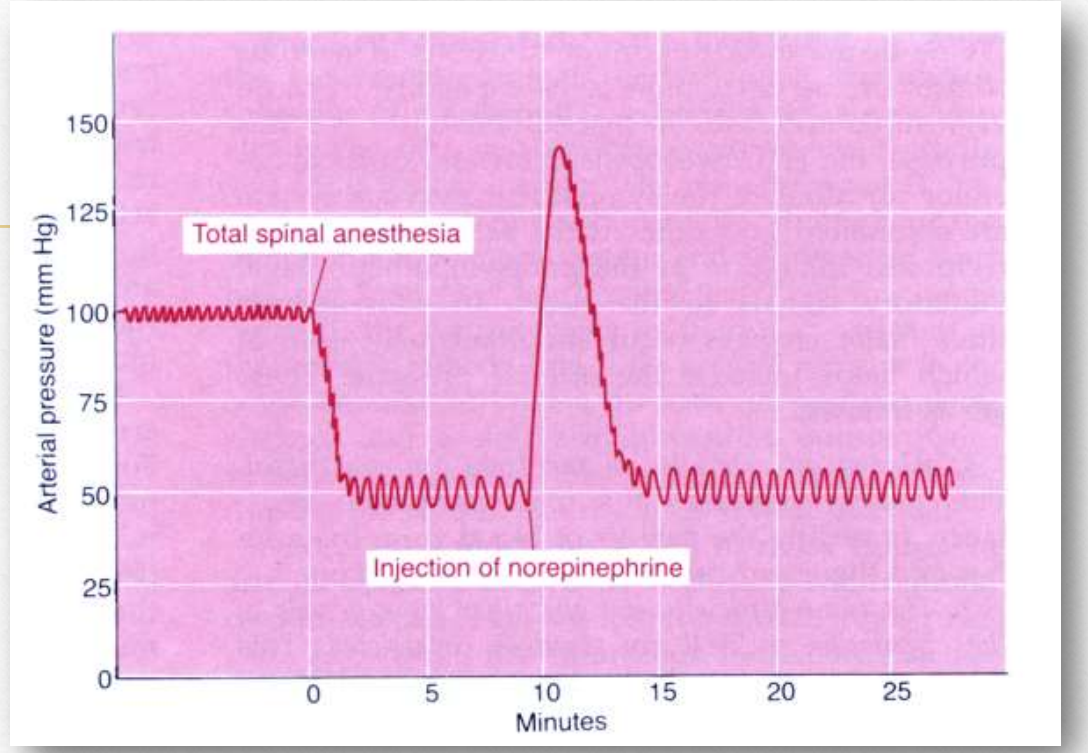
All vessels except capillaries, pre-capillary sphincters, and most metarterioles are innervated. Small arteries and arterioles when stimulated will increase resistance to flow and decrease the flow of blood to the tissues. Innervation of large vessels (e.g., veins) decreases the volume of the veins and alters the volume of the venous side of the circulation, so the volume is transferred to the arterial side. (Again, "reservoir function")



Sympathetic carry mostly vasoconstrictor fibers and a lot are present in the kidney, gut, spleen, skin, and *less are in* the skeletal muscle and brain.

Sympathetic Vasoconstrictor Tone

Under normal conditions, the vasoconstrictor area transmits signals continuously (0.5-2 impulses/sec). These impulses maintain a partial state of contraction in vascular smooth muscle (**vasomotor tone**).



Effect of total spinal anesthesia on arterial blood pressure

- **Control of Heart Activity by the Vasomotor Center:**

  Sympathetic nerve fibers to the heart increase heart rate and contractility when stimulated, whereas impulses from the vagus nerve (parasympathetic nerve fibers) decrease heart rate.

- **Control of Heart Activity by Higher Nervous Centers:**

  Reticular substance

  Hypothalamus can either excite or inhibit the vasomotor center

  Cerebral Cortex

- **The Adrenal Medullae:**

  Excitation of sympathetic fibers to the adrenal medullae cause the secretion of epinephrine and norepinephrine into the circulation.

Role of the Nervous System for Rapid Control of Arterial Pressure

The entire vasoconstrictor and cardioaccelerator functions of the SNS are stimulated as a unit. **At the same time, there is reciprocal inhibition of the normal parasympathetic vagal inhibitory signals**. As a result, 3 changes occur, each of which contributes to increasing arterial blood pressure: arteriolar constriction and large vessel constriction (especially veins) increases circulating blood volume and venous return, increased cardiac contractility and stroke volume, and increase in arterial pressure. Direct stimulation of the heart (HR increases up to 3-fold and contractility is increased).

These effects can double arterial pressure within 10-15 sec. Sudden inhibition can decrease pressure by half within 10-40 sec.

Increased Arterial Pressure during Exercise:

During exercise, active muscles require greatly increased blood flow.

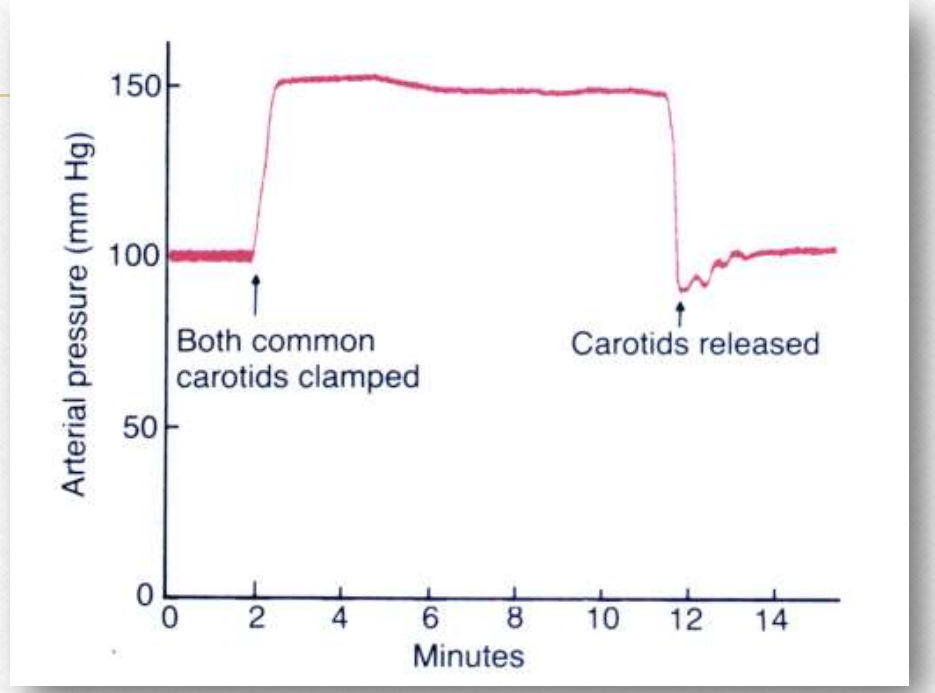
- Local vasodilatory mechanisms.
- Elevation of arterial blood pressure (an increase of 30-40% can increase blood flow by 2-fold).

Exercise is initiated by activation of the motor areas of nervous system. At the same time these areas are activated to initiate exercise, the reticular activating system of the brain stem is also activated (incl. stimulation of the vasoconstrictor and cardioaccelerator areas of the vasomotor center). These raise arterial pressure instantaneously to keep pace with the increase in muscle activity. This occurs with many other types of stress (e.g., fight or flight reaction).

The Baroreceptor Reflex

Once signals have entered the medulla secondary signals inhibit the vasoconstrictor center and excite the vagal center. This results in vasodilation of the veins and arterioles throughout the systemic circulation and decreased heart rate and contractility.

Therefore, stimulation of the baroreceptor reflex reduces blood pressure through a decrease in peripheral resistance and a decrease in cardiac output. Low pressure has the opposite effect.



Typical Carotid Sinus Reflex on Arterial Pressure Caused by Clamping Both Common Carotids

Stretching receptor

The Baroreceptor Reflex

Function during changes in body posture:

When going from laying down to standing up there is a decrease in a stretch of the baroreceptors which respond immediately to increase pressure by removal of inhibition on the vasoconstrictor center.

Mechanisms for Maintaining Normal Arterial Pressure

- **Arterial Baroreceptor Control System:**

  Receptor: Spray-type nerve endings

  Location: in the wall of large arterial vessels (internal carotid artery and the wall of aortic arch; (baroreceptor, pressoreceptors)

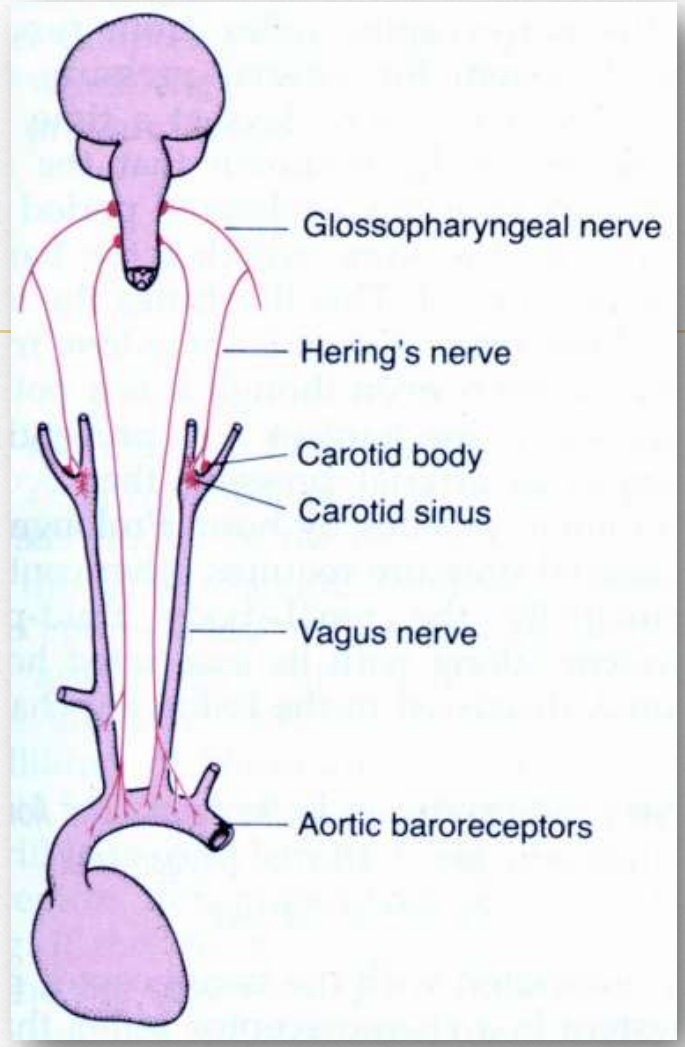
  Stimulus: Stretch

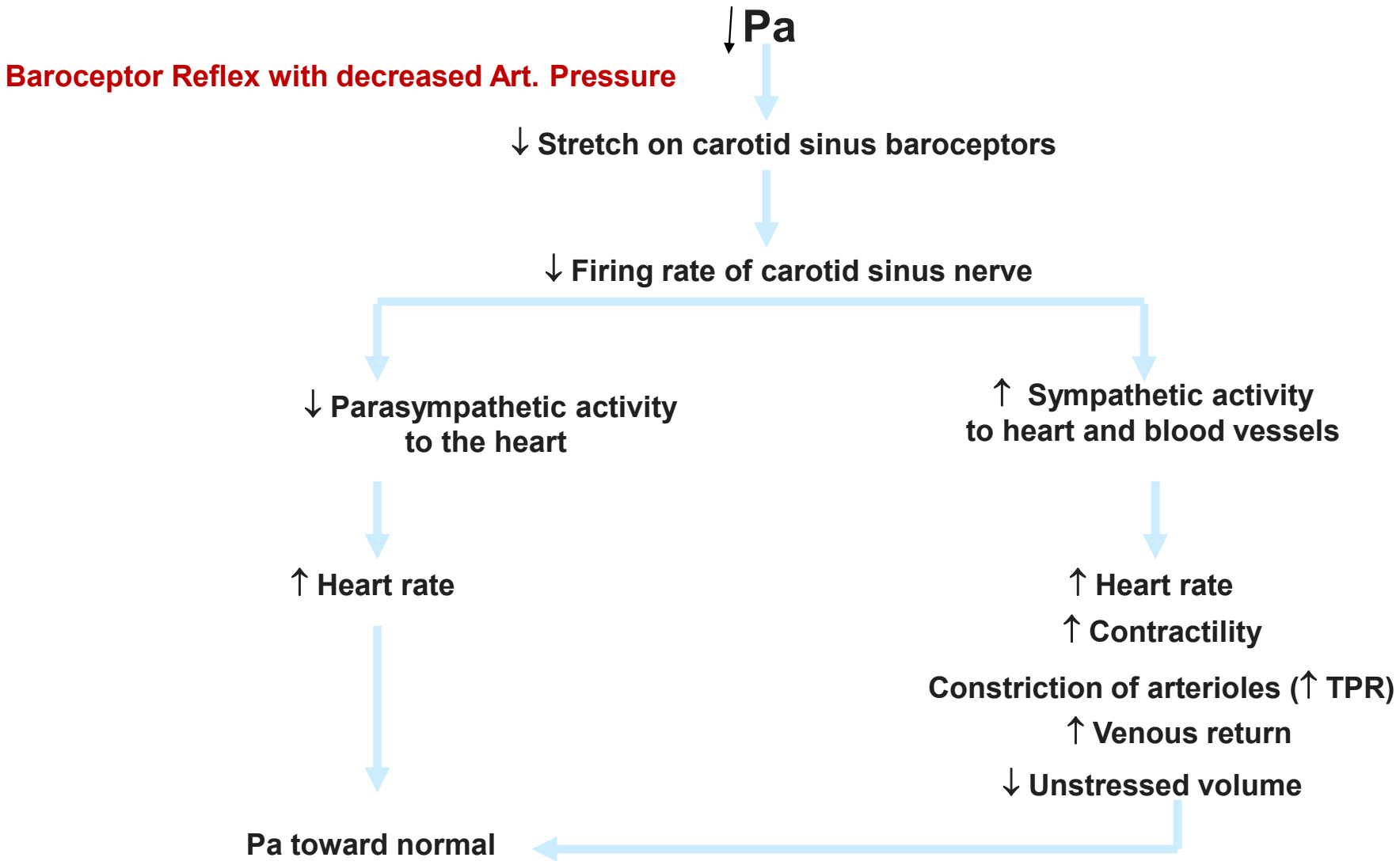
Normally, the carotid baroreceptors are not stimulated by pressures between 0-60 mmHg. Above 60 mmHg they respond progressively more and more rapidly and reach a maximum at about 180 mmHg. **The aortic baroreceptors behave similarly but operate at pressures 30 mmHg higher than the carotid**. Respond very rapidly to changes in pressure, with the rate of impulse firing increasing during systole and decreasing during diastole.

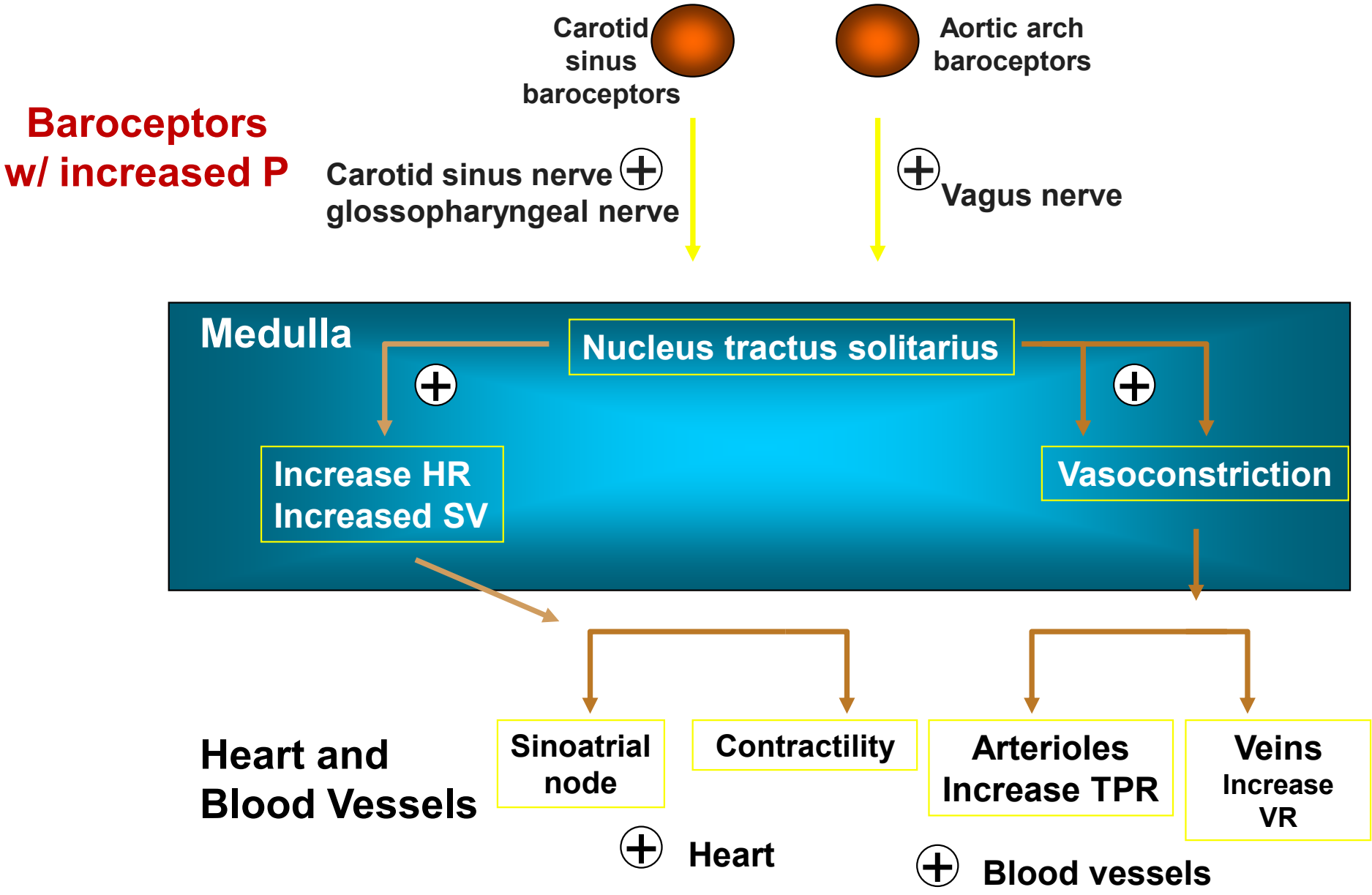
Arterial Baroreceptor Control System:

- Pathway: Internal carotid transmits impulses through Herring's nerve to the glossopharyngeal nerve and hence to the tractus solitarius in the medulla.

- Signals from the aortic arch are transmitted through the vagus nerves also into this area of the medulla.




↓Pa
Baroceptor Reflex with decreased Art. Pressure
↓ Stretch on carotid sinus baroceptors
↓ Firing rate of carotid sinus nerve
↓ Parasympathetic activity to the heart
↑ Sympathetic activity to heart and blood vessels
↑ Heart rate
↑ Heart rate
↑ Contractility
Constriction of arterioles (↑ TPR)
↑ Venous return
↓ Unstressed volume
Pa toward normal


Baroceptors
w/ increased P
Carotid
sinus
baroceptors
Aortic arch
baroceptors
Carotid sinus nerve
glossopharyngeal nerve
Vagus nerve
Medulla
Nucleus tractus solitarius
Increase HR
Increased SV
Vasoconstriction
Heart and
Blood Vessels
Sinoatrial
node
Contractility
Arterioles
Increase TPR
Veins
Increase
VR
Heart
Blood vessels

- **Carotid and Aortic Chemoreceptors:**

- Closely associated with the baroreceptors.
- Stimulus: lack of O_2, excess of CO_2, or excess of H^+
- Receptor: located in several small organs (1-2 mm in size), carotid, and aortic bodies.

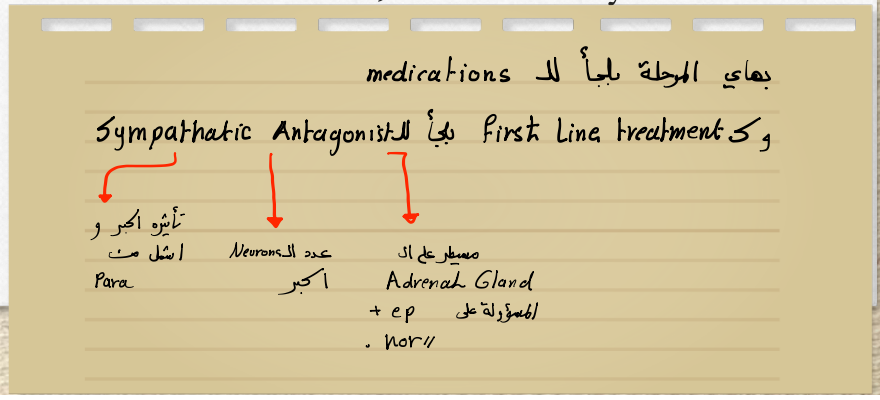
Each body has close contact with the arterial blood. Low pressure stimulates the chemoreceptors because diminished blood flow reduces oxygen and increases carbon dioxide and hydrogen ions. These receptors are not strongly stimulated until systolic pressure falls below 80 mmHg.

- Pathway: same as Baroreceptor.
- The Reflex: The signals transmitted from the chemoreceptors into the vasomotor center EXCITE the vasomotor center and increase arterial pressure.

Arterial Blood Pressure Regulation

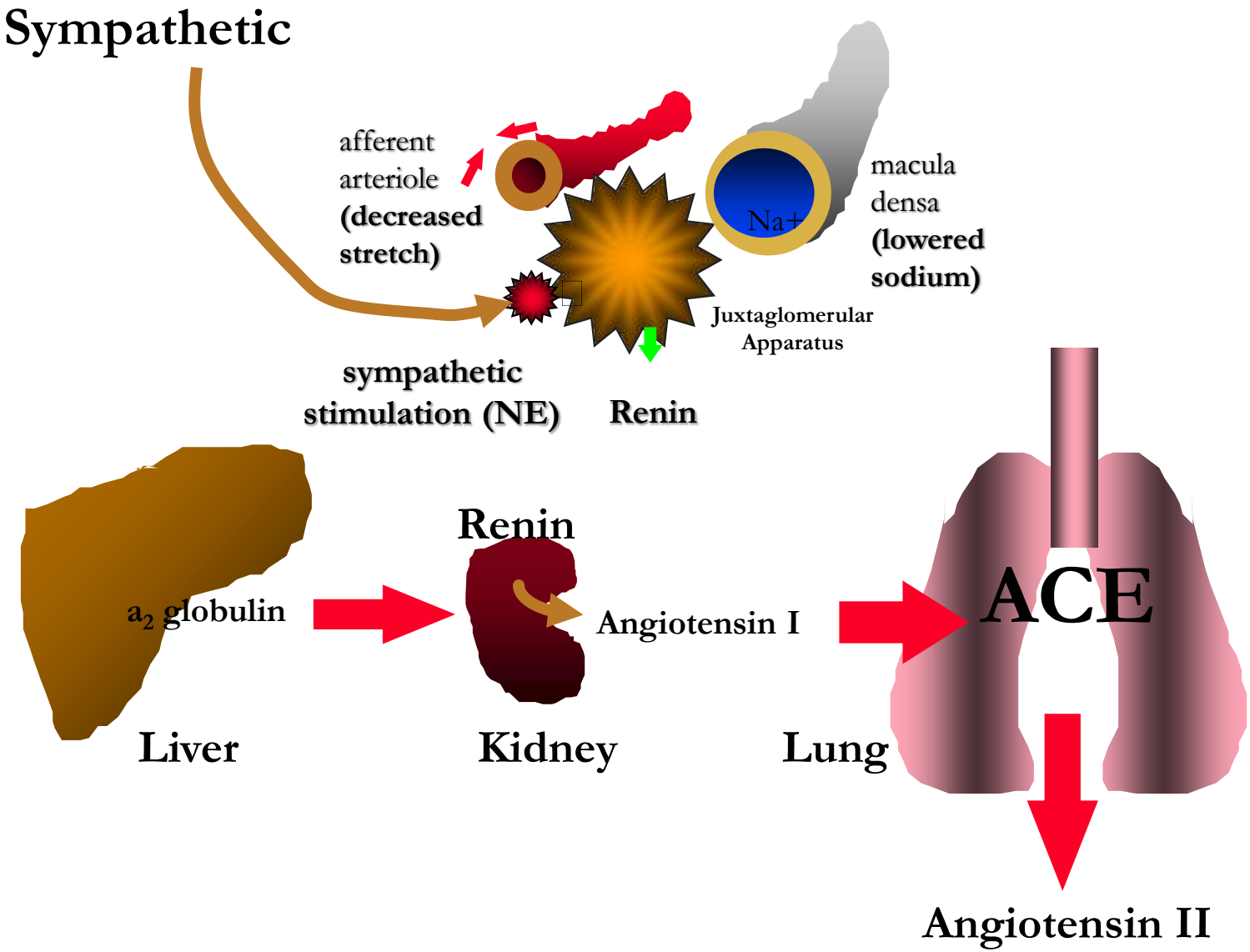
Long-Term Control

- It is done through the Renin-Angiotensin-Aldosterone System [RAS].
- When cardiac output decreases, it decreases CO in all the body including the kidneys.
- When the globular filtration rate or the renal perfusion decreases, the kidneys will respond to this by increasing renin production.



Baroceptors in long term AP regulation

However, if BP is maintained for 1 to 2 days, the baroceptors will reset at this 'new' level of 160 mmHg. Therefore, baroceptors are not as important, in long-term regulation.


Sympathetic
afferent
arteriole
(decreased
stretch)
Na+
macula
densa
(lowered
sodium)
Juxtaglomerular
Apparatus
sympathetic
stimulation (NE)
Renin
Renin
a2 globulin
Angiotensin I
ACE
Liver
Kidney
Lung
Angiotensin II

Renin

- **Renin is a protease that cleaves angiotensinogen to angiotensin I. Then angiotensin 1 is converted to angiotensin 2 by the angiotensin-converting enzymes (ACE) in the lungs.**

- Renin is secreted by the juxtaglomerular apparatus in response to a reflexive sympathetic activity or beta receptor stimulation, decreased central volume of blood or decreased plasma Na+.

Angiotensin II

- **One of the most potent vasoconstrictors known.**
- Octapeptide (8 amino acids).
- Constricts principally arteriolar smooth muscle to increase resistance.
- Stimulates the vasomotor center of the brain.
- **Stimulates the release of *Aldosterone* (steroid hormone) by the adrenal medulla.**
- Inactivated by angiotensinase enzyme.

Effect of Angiotensin to Cause Retention of Salt and Water

- **Direct Renal Effect** (can decrease urinary output 4-6 fold):

✓ Enhances the reabsorption of Na ions from the proximal tubule (Na reabsorption = water retention = increase in volume… vasoconstriction).

- **Stimulation of Aldosterone Secretion** from the adrenal glands

✓ Increase in salt reabsorption by the kidney tubules, increase in extracellular fluid sodium, and water retention.

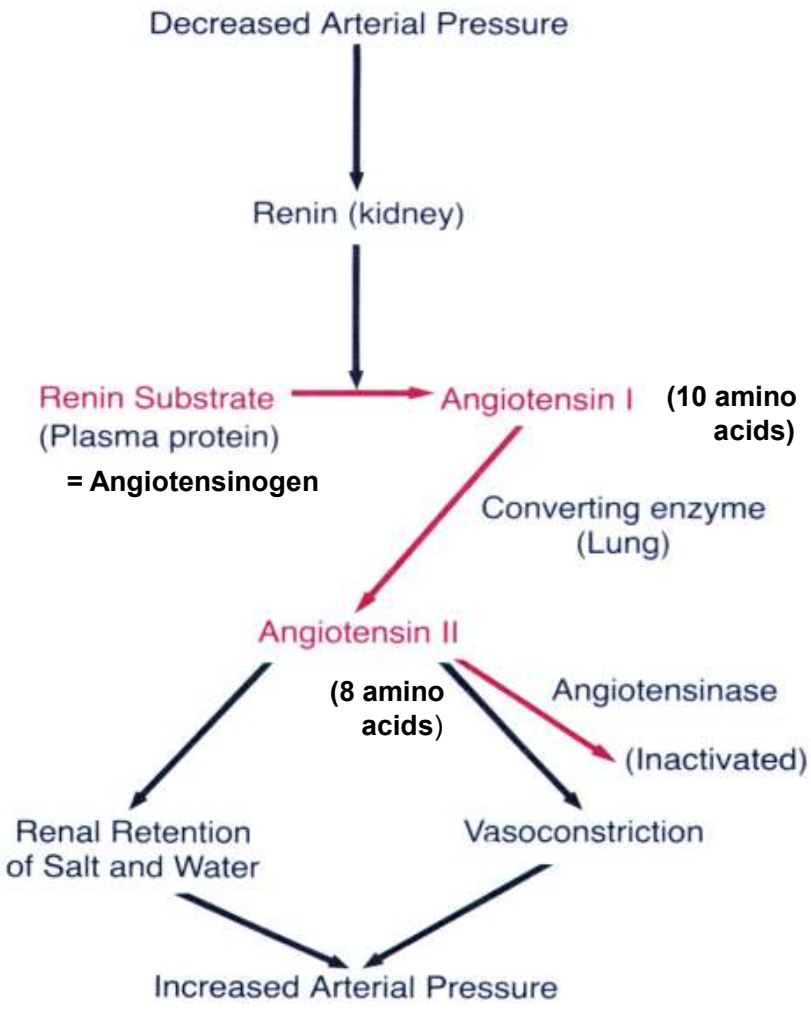
- **Blocks bradykinin,** which is a local mediator of vasodilation:

✓ So, blocking it causes vasoconstriction.

Aldosterone

- *Steroid hormone* secreted by the adrenal medulla in response to angiotensin II formation.
- Increases blood volume by promoting the reabsorption of sodium and water.
- Takes hours to be effective in raising blood pressure and volume because it requires protein synthesis.

The Role of the Renin-Angiotensin System in Regulating Arterial Pressure



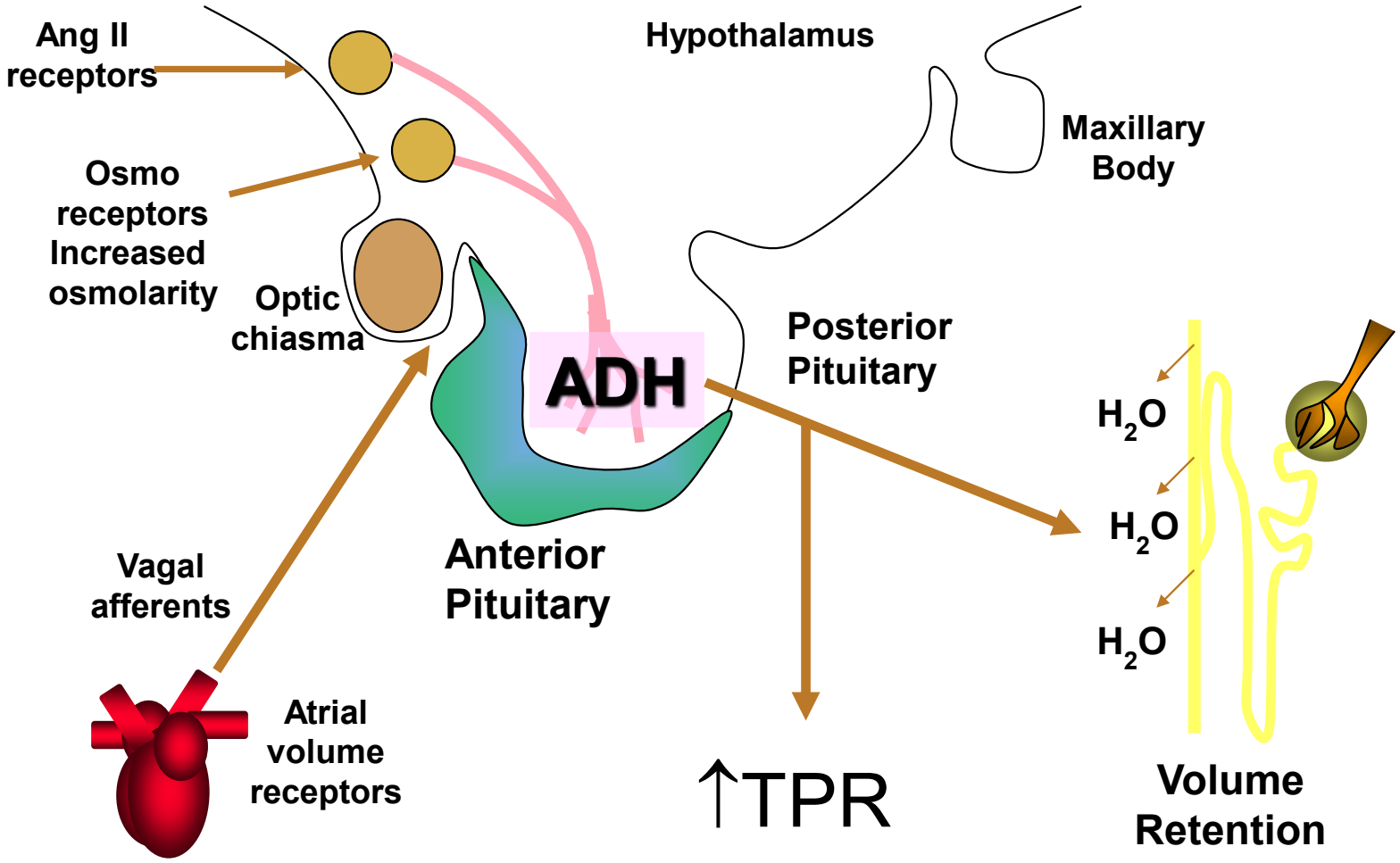
Antidiuretic Hormone (ADH, Vasopressin)

1. ADH is an oligopeptide that is synthesized in the hypothalamus and stored in the posterior pituitary before it is released into the bloodstream.

2. ADH release is stimulated by *osmoreceptors* in the anterior pituitary, triggers ADH and thirst (2% osmolarity) change is enough.

3. These hormones prevent diuresis (loss of water in urine) in case of dehydration and hypovolemia.

ADH (Vasopressin) and Blood Volume



ADH (Vasopressin) receptors

- V_1 receptors are in vascular smooth muscle.
- V_2 receptors are in the principal cells of the renal collecting duct.
- V_2 receptors are involved in water reabsorption in the collecting duct and in the maintenance of body osmolarity.

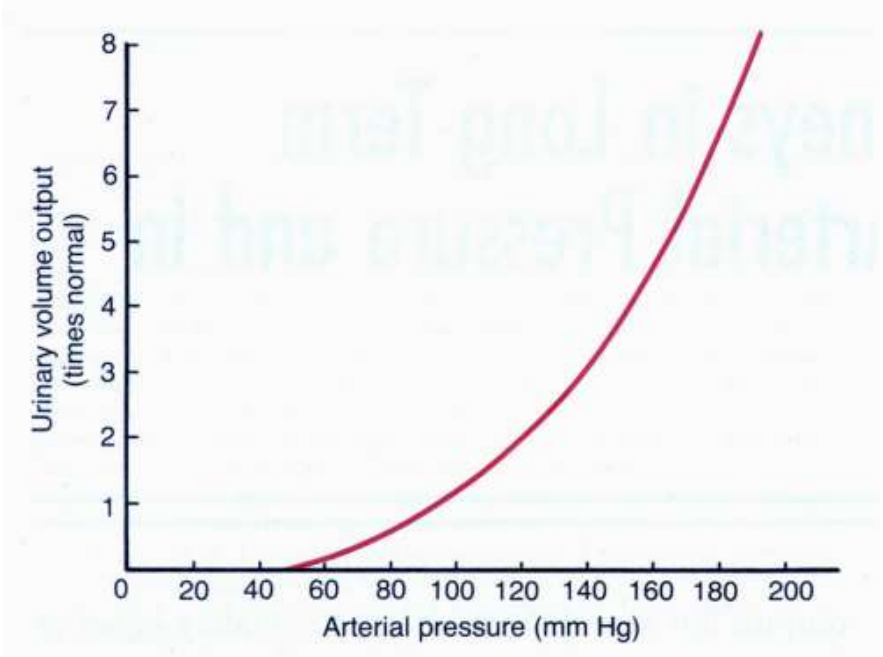
The Renal-Body Fluid System for Long Term Control of Arterial Pressure:

When the body contains too much extracellular fluid, arterial pressure rises. This increase in pressure causes the kidneys to excrete the excess fluid until pressure returns to normal (pressure diuresis).

Quantification of pressure diuresis using renal function curves

As pressure increases urinary volume, there is an equal effect on the urinary output of salt (pressure natriuresis),

i.e. the relationship is similar for sodium excretion



Typical Renal Output Curve Measured in an Isolated Perfused Kidney

لو hypo

ANP agonist يستخدم

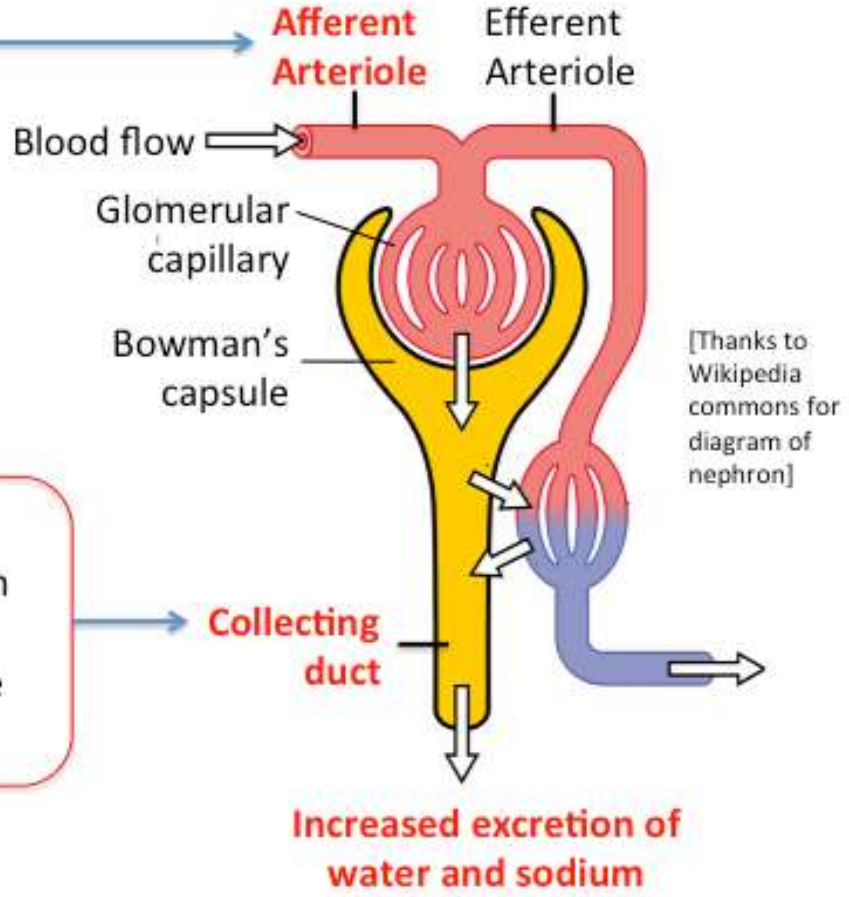
Renin Angio Aldo Syst. عكس اللي فوقه

- Reabsorption for Na+H2O of Systemic Circulation
- يزيد من الادرار

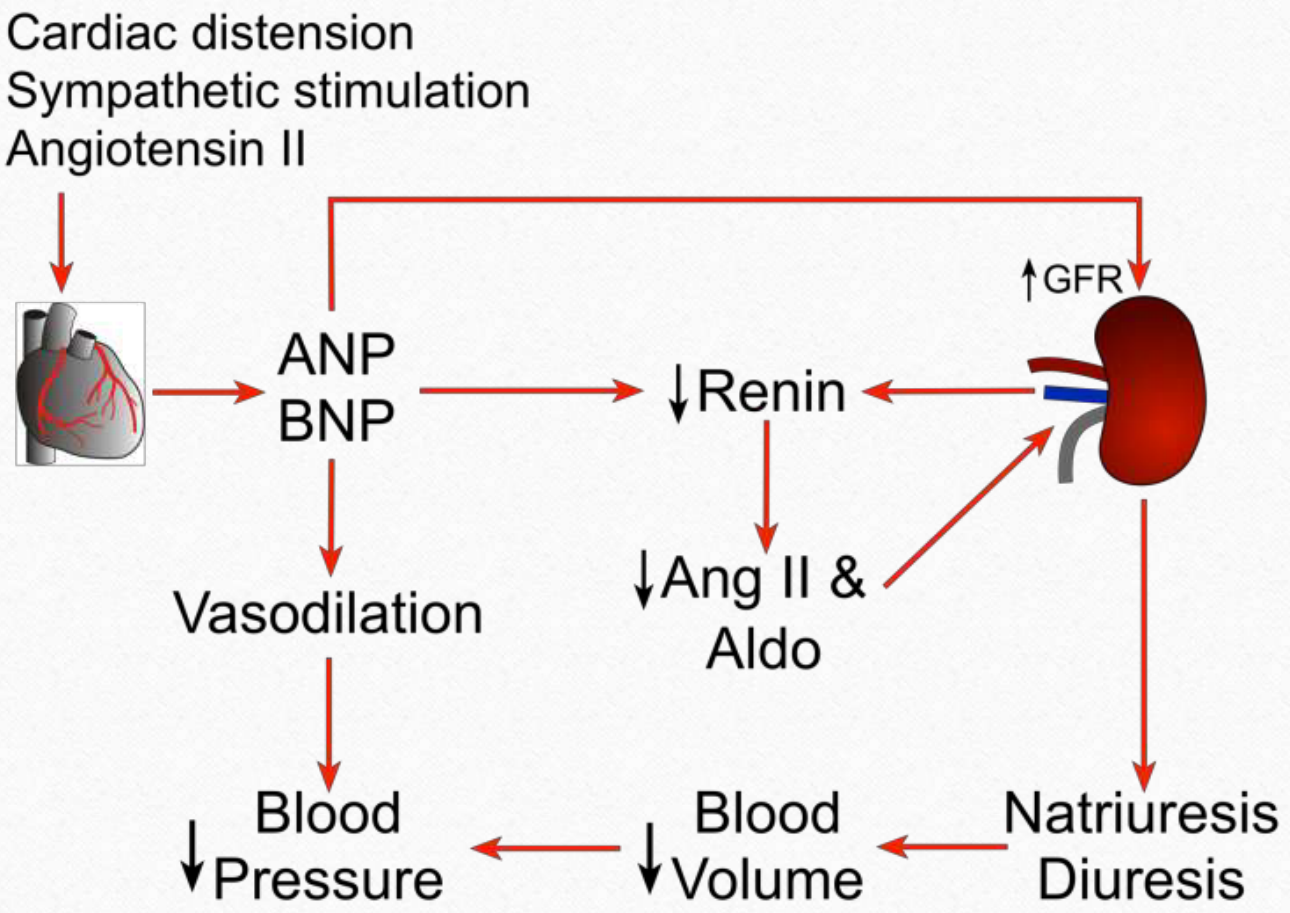
Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

ANP dilates the afferent arteriole leading to increased blood flow and filtration -> diuresis

ANP suppresses reabsorption of Na+ in collecting duct and other segments of the nephron -> naturesis



http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/otherendo/anp.html



https://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP017

❑What Can I Do?

- High blood pressure is a lifelong disease.
- Blood pressure can be controlled not cured.
- Controlling blood pressure will reduce the risk of stroke, heart attack, heart failure, and kidney disease.

❑What Can I Do?

- Loose weight if your overweight.
- Get regular physical activity.
- Avoid excessive alcohol.
- Stop smoking.
- Manage your stress.
- Decrease salt intake.
- Eat for heart health.
- Discuss the use of oral contraceptives with your doctor.
- Discuss the use of some medications with your doctor.

Commandments for Blood Pressure Control:

-Know your blood pressure

- Have it checked regularly

-Know what your weight should be

- Keep it at that level or below

-Don't use excessive salt in cooking or at meals

- Avoid salty foods

-Eat a low-fat diet

- According to AHA regulations

-Don't smoke cigarettes

- Or use tobacco products

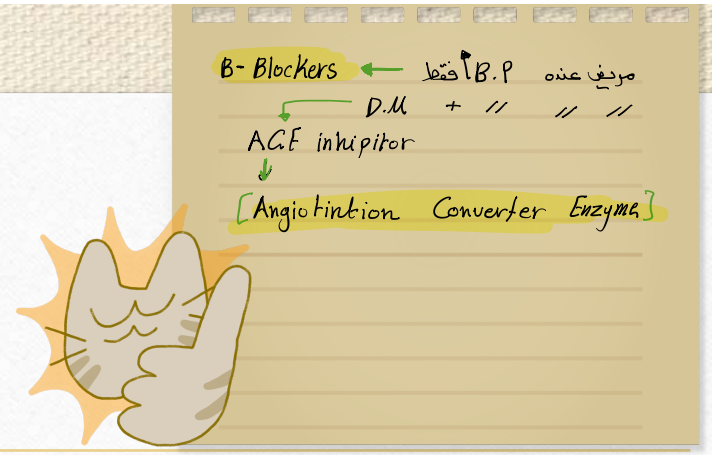
-Take your medicine exactly as prescribed

- Don't run out of pills even for a single day

-Keep your appointments with the doctor

-Follow your doctor's advice about exercise

Main medication for HTN



مُدِرّات

➢ ***Diuretics:***

↑AMP ↓ADH

- Rid the body of excess fluids and salt

➢ ***Beta-blockers:***

- Reduce the heart rate and the work of the heart

➢ ***Calcium antagonists:***

- Reduce heart rate and relax blood vessels

➢ ***Angiotensin II receptor blockers (ACE):***

- Interfere with the bodies production of angiotensin, a chemical that causes the arteries to constrict (narrow)

➢ ***Vasodilators:***

- Cause the muscle in the wall of the blood vessels to relax, allowing the vessel to dilate (widen).

Thank You