

CITLIVOSŤ KAŠLOVÉHO REFLEXU U BDELÝCH MORČIAT, POTKANOV A KRÁLIKOV

TATÁR M., PĚČOVÁ R., KARCOLOVÁ D.

SENSITIVITY OF COUGH REFLEX IN AWAKE GUINEA-PIGS, RATS AND RABBITS

Background and aim: Medical literature provides heterogeneous author's opinions concerning the application of various laboratory animals to cough research. Therefore the cough response to chemical stimuli was compared in awake guinea-pigs, rats and rabbits.

Methods: 15 adult guinea-pigs (TRIK strain) of mean body weight 435 ± 35 g, 28 adult rats (WISTAR strain) of mean body weight 400 ± 30 g, and 18 rabbits of mean body weight 3.2 ± 0.3 kg were used. Awake animals were inhaling the aerosols of both citric acid and capsaicin. Animals were placed in a bodyplethysmographic box and two procedures of chemical stimulation were used: 3—5 minutes lasting inhalation of overthreshold concentration of tussive agents, and the second procedure resided in an exposure to a dose-response study with doubled concentrations of citric acid. The cough was analysed on the basis of air-flow changes measured by pneumotachograph. The effect of mechanical stimulation of airway musosa was studied in 13 rats anaesthetised by urethane (1 g/kg b.w., i.p.). The cough was then analysed on the basis of changes in pleural pressure measured by electromanometer using pleural cannula.

Results: All awake guinea-pigs were coughing during the exposure to both citric acid and capsaicin, too. Citric acid was potent to elicit cough in 42,9 % of awake rats and capsaicin only in 28,6 % of them. 61,1 % of rabbits exposed to citric acid were coughing. Capsaicin was ineffective to produce cough in rabbits. The highest intensity of cough was in guinea-pigs. Guinea-pigs were the species reacting most intensively to citric acid dose-response exposure. The intensity of cough was not correlated with the concentration of citric acid in awake rats and rabbits. Mechanically induced cough was present in 53,8 % of exposed rats under light urethane anaesthesia.

Conclusions: 1. Guinea-pigs are the most useful laboratory animal for experimental studies of chemically induced cough. 2. The sensitivity of cough reflex in awake guinea-pigs could be

Pozadie problému a cieľ: V odbornej literatúre sú rozdielne názory na vhodnosť použitia jednotlivých druhov laboratórných zvierat pre výskum experimentálneho kašľa. Preto sme sledovali kašlovú odpoveď na chemické dráždenie u bdelých morčiat, potkanov a králikov.

Metódy: Použili sme 15 dospelých morčiat (kmeň TRIK) priemernej hmotnosti 435 ± 35 g, 28 dospelých potkanov (kmeň Wistar) priemernej hmotnosti 400 ± 30 g a 18 králikov priemernej hmotnosti $3,2 \pm 0,3$ kg. Bdelé zvieratá vdychovali aerosól kyseliny citrónovej a kapsaicínu v bodypletyzmografickej komore. Použili sme 2 postupy dráždenia. Najskôr zvieratá vdychovali aerosól nadprahovej koncentrácie počas 3—5 minút, neskôr pri jednom vyšetrení inhalovali postupne dvojnásobne sa zvyšujúce koncentrácie tussigénnych látok. Kašeľ sme posudzovali zo zmien prietoku vzduchu analyzovaného pneumotachograficky. U 13 potkanov sme v uretanovej anestézii (1 g/kg hmotnosti, i.p.) sledovali aj vplyv mechanického podnetu na sliznicu dýchacích ciest. Kašeľ sme vtedy posudzovali zo zmien interpleurálneho tlaku registrovaného elektromanometrom prostredníctvom pleurálnej kanyly.

Výsledky: Všetky bdelé morčatá kašľali počas expozície kyseline citrónovej aj kapsaicínu. Na kyselinu citrónovú reagovalo kašľom 42,9 % a na kapsaicín len 28,6 % potkanov. Kyselina citrónová vyvolala kašeľ u 61,1 % králikov, vdychovanie kapsaicínu nebolo účinné. Intenzita kašľa bola najvyššia u morčiat. Na postupne sa zvyšujúce koncentrácie kyseliny citrónovej najlepšie reagovali morčatá. U potkanov a králikov intenzita kašľa nekorelovala s koncentráciou kyseliny citrónovej. U 53,8 % anestézovaných potkanov bol prítomný mechanicky vyvolaný kašeľ.

Záver: 1. Pre modelové štúdium chemicky vyvolaného kašľa u malých laboratórných zvierat je najvhodnejšie morča. 2. Okrem frekvencie kašľa možno citlivosť kašľového reflexu u bdelých morčiat charakterizovať aj zo závislosti medzi intenzitou kašľa a koncentráciou tussigénnej látky. 3. Kašeľ možno u polovice potkanov v plytkej uretanovej anestézii vyvolať aj mechanickým podnetom. (Obr. 4, tab. 1, lit. 21.)
Kľúčové slová: kašeľ, kyselina citrónová, kapsaicín, mechanický podnet, morča, potkan, králik.

Ústav patologickej fyziológie Jeseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine

The Institute of Pathophysiology, Jessenius Medical School, Comenius University, Martin

Address for correspondence: M. Tatár, MD, PhD, Ústav patologickej fyziológie JLF UK, Sklabinská 26, 037 53 Martin, Slovakia.

Phone +421.842.382 13, Fax: +421.842.348 07, Internet: tatar@doktor.jfmed.uniba.sk

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 10, s. 539—543

characterised by the relationship between the intensity of cough and the concentration of the tussive agent. 3. The mechanically induced cough could be elicited in half of the rats under light urethane anaesthesia. (Fig. 4, Tab. 1, Ref. 21.)

Key words: cough, citric acid, capsaicin, mechanical stimulus, guinea-pig, rat, rabbit.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 539–543

Metodiky pre výskum kašľa u laboratórných zvierat sa vyvíjali prevažne pre potreby farmakologického štúdia antitusických účinkov liečiv. Na modelovanie experimentálneho kašľa sa spočiatku používali anestetizované zvieratá (Widdicombe, 1954; Ivančo a spol., 1956; Bucher, 1958), neskôr bdelé zvieratá s chirurgicky sprístupnenou tracheou. Známe sú modely u mačky s chronickou tracheálnou kanylou (Korpáš a spol., 1964) a u psa s chronickou tracheostómiou (Sullivan a spol., 1978). Z dôvodu sprisnenia etických kritérií pre prácu s experimentálnymi zvieratami a z ekonomického hľadiska sa v poslednom období pre biologické modely na štúdiu chemicky vyvolaného kašľa používajú intaktné bdelé morčatá (Forsberg a Karlsson, 1986; Kohrogi a spol., 1988; Bolser a spol., 1995), menej často intaktné bdelé potkany (Kamei a spol., 1989). Nie sú nám známe informácie, či sa na tento výskum používali aj intaktné bdelé králiky. Ako tuisigénny podnet sa používa vdychovanie aerosólov dráždivých látok, prevažne kyseliny citrónovej a kapsaicínu a intenzita kašľovej odpovede sa najčastejšie posudzuje z frekvencie kašľa sledovaného počas niekoľkominútovnej inhalácie aerosólu tuisigénnych látok. Korpáš a Tomori (1979) opísali vo svojej monografii vhodnosť jednotlivých druhov laboratórných zvierat pre štúdiu kašľa prevažne na základe experimentov vykonaných v celkovej anestézii a pri použití mechanického dráždenia. Králiky, morčatá a potkany zaradili za mačky a psy.

Cieľom predloženej práce bolo u bdelých intaktných morčiat, potkanov a králikov porovnať vyvolateľnosť a intenzitu kašľového reflexu. Kašeľ sme vyvolávali inhalovaním aerosólov kyseliny citrónovej a kapsaicínu. Sledovaním závislosti intenzity kašľovej odpovede od postupne sa zvyšujúcej koncentrácie inhalovanej tuisigénnej látky sme sa pokúsili vypracovať metodiku na zisťovanie prahu dráždivosti kašľového reflexu. Pretože sme v literatúre našli značné rozdiely v charakterizovaní kašľového reflexu u potkanov (Korpáš, 1970; Kamei a spol., 1989), sledovali sme kašľovú odpoveď aj na mechanický podnet u anestetizovaných potkanov.

Metódy

Použili sme 3 druhy laboratórných zvierat (chovná stanica Dobrá Voda) oboch pohlaví: 15 dospelých morčiat (kmeň TRIK) priemernej hmotnosti 435 ± 35 g, 28 dospelých potkanov (kmeň WISTAR) priemernej hmotnosti 400 ± 30 g a 18 králikov priemernej hmotnosti $3,2 \pm 0,3$ kg.

Neanestetizované zvieratá sme vložili do pletyzmografickej komory, ktorá umožňovala čiastočné obmedzenie ich pohyblivosti. Morčatá a potkany sme vyšetřovali v dvojdielnej pletyzmografickej komore (Plethysmograph Box Typ 855, Hugo Sachs Elektronik). Telo zvierat umiestnené v zadnej komore bolo oddelené od priestoru prednej komory gumenou manžetou, ktorá mierne obopínala krk zvierat. Aerosól sme vháňali do prednej komory, kde sa nachádzala hlava zvierata. Cez vypúšťací otvor aerosól voľne vychádzal mimo komory.

Do otvoru v zadnej komore sme vsunuli Fleischovu pneumotachografickú hlavicu číslo 0. Pre králiky sme použili valcovitú komoru z priehľadnej umelej hmoty (polomer=10 cm, dĺžka=40 cm). Jeden otvor v prednej uzatvárateľnej stene bol napojený na generátor aerosólu a druhý, cez ktorý aerosól vychádzal mimo komory, obsahoval Fleischovu pneumotachografickú hlavicu číslo 1.

Aerosól sme vytvárali pomocou tryskového nebulizátora. Pre králiky a potkanov sme použili Pari Inhalierboy (hmotnostný priemer častíc=4,8 m) a pre morčatá Pari Provocation Test I (hmotnostný priemer častíc=2,1 m), pretože sme v predpokusoch zistili, že značná časť morčiat reagovala kašľom na fyziologický roztok pri použití aerosólu s väčšími časticami. Zvieratá najprv vdychovali aerosól fyziologického roztoku opakovane 2krát počas 3 dní, aby sa adaptovali na podmienky pokusu.

Vyvolateľnosť a intenzita kašľa

Kašeľ u zvierat sme vyvolávali inhaláciou aerosólu kyseliny citrónovej (LACHEMA) a aerosólu kapsaicínu (SIGMA), čo je štipľavý extrakt červenej papriky. Kašeľ sme hodnotili z náhlych zmien prietoku vzduchu (rýchle inšpirium nasledované rýchlym expirium), ktorý sme analyzovali pomocou pneumotachografu Godart a zaznamenávali na registračnom zariadení Hellige. Intenzitu kašľa sme posudzovali na základe frekvencie zakašľaní počas doby inhalácie aerosólu tuisigénnych látok. V predpokusoch sme zisťovali koncentrácie, ktoré viedli k vyvolaniu kašľa, ale ešte významne nevyvolávali zmeny dýchania poukazujúce na vznik bronchokonstrikcie. Morčatá vdychovali aerosól kyseliny citrónovej v koncentrácii 0,3 mol/l a kapsaicínu v koncentrácii 0,3 mmol/l, čo je v súlade s údajmi z literatúry (Forsberg a spol., 1988; Bolser a spol., 1995). U potkanov sme použili takú istú koncentráciu kyseliny citrónovej, ale koncentráciu kapsaicínu sme museli znížiť na 0,1 mmol/l v dôsledku rozvoja značne sťaženého dýchania pri použití koncentrácie 0,3 mmol/l. Králiky boli menej citlivé, a preto sme mohli zvýšiť koncentráciu kyseliny citrónovej na 1,2 mol/l a kapsaicínu na 0,6 mmol/l. Králiky a potkany vdychovali aerosól kyseliny citrónovej a kapsaicínu počas 5 minút. Pretože tieto látky vyvolávali u morčiat intenzívnejší kašeľ, inhaláciu sme skrátili na 3 minúty. Interval medzi vyšetřovaním kašľovej odpovede na jednotlivé tuisigénne látky bol u všetkých zvierat minimálne 4 dni.

Závislosť intenzity kašľa od koncentrácie tuisigénnych látok

Použili sme podobný postup ako u ľudí na zisťovanie citlivosti kašľového reflexu (Fuller a Jackson, 1990). Zvieratá počas jedného vyšetřenia v pletyzmografickej komore postupne vdychovali dvojnásobne sa zvyšujúce koncentrácie aerosólu tuisigénnych látok a súčasne sme zisťovali kašľovú odpoveď počas každej použitej koncentrácie. Vzťah medzi intenzitou kašľa a koncentráciou tuisigénnej látky sme vyhodnotili pomocou regresnej analýzy. Morčatá vdychovali nasledujúce koncentrácie kyseliny citrónovej: 0,025; 0,05; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 a 1,6 mol/l a kapsaicínu: 0,025; 0,05; 0,1; 0,2; 0,4 a 0,8 mmol/l. Potkany a králiky vdychovali len aerosól s postupne sa zvyšujúcou koncentráciou kyseliny citrónovej (0,1; 0,2; 0,4; 0,8 a 1,6 mol/l). Každé vyšetřenie sme začínali aerosólom fyziologického roztoku. Zvieratá vdychovali všetky koncentrácie 30 sekúnd.

Kašeľ u anestetizovaných potkanov

Použili sme 13 potkanov anestetizovaných uretánom (1 g/kg hmotnosti, i.p.), u ktorých sme zaviedli do pleurálneho priestoru kovovú kanylu a vytvorili malý arteficiálny pneumotorax (0,5 ml).

Pomocou elektromanometra sme snímali pleurálny tlak, ktorý sme registrovali. Po chirurgickom sprístupnení krčnej trachey sme pomocou injekčnej ihly urobili tracheostómiu, cez ktorú sme zasúvali jemné silónové vlákno (priemer=0,3 mm) jednak smerom orálnym do laryngu, jednak smerom kaudálnym do oblasti bifurkácie trachey a veľkých bronchov počas 7 sekúnd (Korpáš, 1970). Kašeľ sme posudzovali zo zmien interpleurálneho tlaku (náhle zosilnenie inspiračnej aktivity nasledované expulzívnym aktívnym expiračným úsilím).

Výsledky

Vyvolateľnosť a intenzita kašľa

Tabuľka 1 ukazuje percentuálnu vyvolateľnosť kašľa (počet kašľajúcich zvierat z celého súboru vyjadrená v percentách) a priemernú frekvenciu kašľa počas inhalácie aerosólov kyseliny citrónovej a kapsaicínu u jednotlivých druhov neanestézovaných inaktívnych laboratórnych zvierat. Všetky morčatá kašľali počas expozície kyseline citrónovej a kapsaicínu. Počas vdychovania kyseliny citrónovej kašľalo 42,9 % exponovaných potkanov, kým na kapsaicín odpovedalo len 28,6 % zvierat. Kyselina citrónová vyvolala kašeľ u 61,1 % králikov, vdychovanie kapsaicínu nevedlo ani v jednom prípade ku vzniku kašľa. Ako ďalej vyplýva z tabuľky 1, najvyššiu frekvenciu kašľa sme zistili u morčiat, pričom tieto morčatá vdychovali tusigénne látky len 3 minúty. Potkany a králiky vdychovali tieto látky 5 minút.

Súčasne sme zistili aj značné individuálne rozdiely vo frekvencii kašľa u jednotlivých druhov zvierat. Morčatá kašľali počas trojminútovej inhalácie kyseliny citrónovej 3–28-krát a vplyvom kapsaicínu 1–19-krát. Potkany, u ktorých vznikol počas 5-minútovej inhalácie tusigénnych látok kašeľ, mali rozptyl frekvencie kašľa 1–21 (kyselina citrónová) a 1–27 (kapsaicín). Najväčší rozptyl frekvencie kašľa sme zistili u králikov s pozitívnou odpoveďou počas 5-minútovej inhalácie kyseliny citrónovej (1–100).

Vplyv koncentrácie tusigénnych látok na intenzitu kašľa

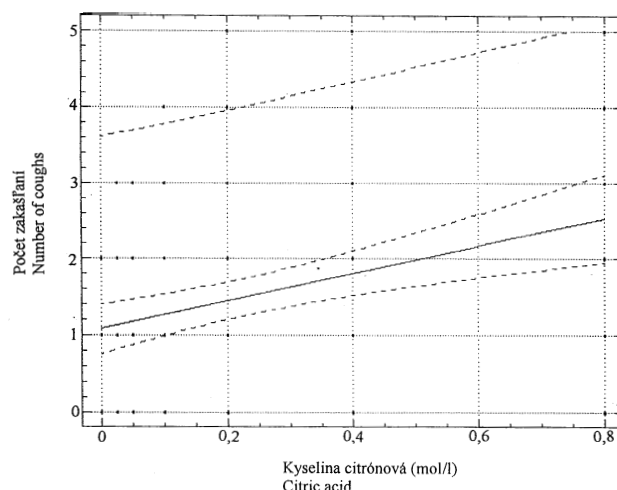
Všetky morčatá reagovali kašľom na postupne sa zvyšujúce koncentrácie obidvoch tusigénnych látok, pričom 35 % zvierat reagovalo už na aerosól fyziologického roztoku. Intenzita kašľa sa postupne zvyšovala na koncentrovanejšiu kyselinu citrónovú ($y=1,08+1,81x$; korelačný koeficient=0,359; $p<0,01$) (obr. 1). Najsilnejšia kašľová odpoveď na kapsaicín bola pri nízkych koncentráciách (obr. 2) a koreláciu medzi intenzitou kašľa a zvyšujúcou sa koncentráciou kapsaicínu sme nezistili ($y=1,88-1,01x$; korelačný koeficient=-0,173; $p>0,05$).

Ovplyvnenie intenzity kašľa sme u potkanov a králikov zistovali len počas inhalácie kyseliny citrónovej, pretože kapsaicín u týchto druhov zvierat mal nižšiu tusigénnu účinnosť (tab. 1). Ani jeden potkan a králik nereagovali kašľom na fyziologický roztok. Počas inhalácie kyseliny citrónovej reagovalo len 39,3 % potkanov a nezistili sme koreláciu medzi intenzitou kašľa a zvyšujúcou sa koncentráciou kyseliny citrónovej ($y=0,126+0,18x$; korelačný koeficient=0,071; $p>0,05$) (obr. 3). Kým na koncentrácie 0,1 a 0,2 mol/l reagovalo kašľom 6 potkanov, na koncentrácie 0,8 už len jeden. Počas vdychovania najvyššej koncentrácie sme však u všetkých zvierat zaznamenali prejavy bronchokonstrikcie, t.j. spomalené, nepravidelné a sťažené dýchanie so značnou aktivitou dýchacích pohybov brušnej steny (Forsberg a spol., 1988). Na kyse-

Tab. 1. Vyvolateľnosť a intenzita kašľa u bdelých zvierat.
Tab. 1. Elicitability and intensity of cough in conscious animals.

	Vyvolateľnosť kašľa Elicitability of cough		Frekvencia kašľa/doba expozície Frequency of cough/ exposition time	
	(%)		M (LQ-UQ)	
	kyselina citrónová citric acid	kapsaicín capsaicin	kyselina citrónová citric acid	kapsaicín capsaicin
morčatá guinea-pigs n=15	100,0	100,0	8 (6-14)/3 min	7 (4-11)/3 min
potkany rats n=28	42,9	28,6	0 (0-3)/5 min	0 (0-2,5)/5 min
králiky rabbits n=18	61,1	0	1,5 (0-7)/5 min	bez odpovede no response

M – medián, LQ – dolný kvartil (lower quartile), UQ – horný kvartil (upper quartile)



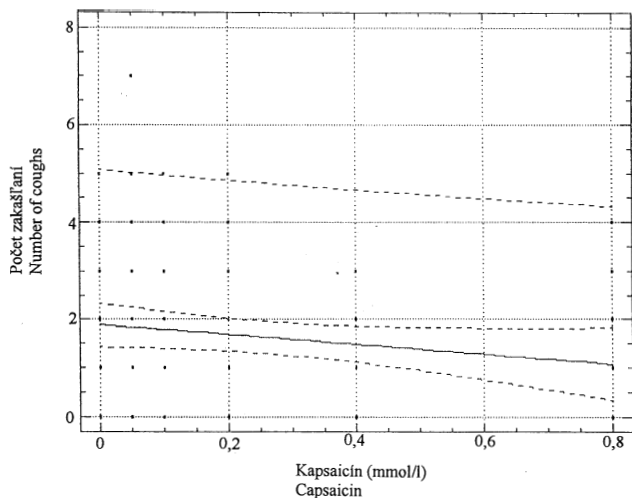
Obr. 1. Závislosť intenzity kašľa na postupne sa zvyšujúcej koncentrácii kyseliny citrónovej v inhalovanom aerosóle u bdelých morčiat.

Fig. 1. The relationship between the intensity of cough and the concentration of citric acid in inhaled aerosol in awake guinea-pigs.

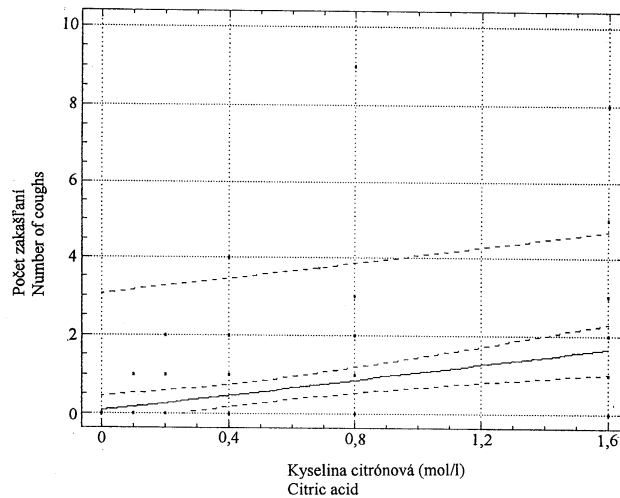
linu citrónovú reagovalo 50,0 % králikov. Obrázok 4 predstavuje vzťah medzi intenzitou kašľa a postupne sa zvyšujúcou koncentráciou kyseliny citrónovej ($y=0,06+0,99x$; korelačný koeficient=0,344; $p<0,01$).

Kašeľ u anestézovaných potkanov

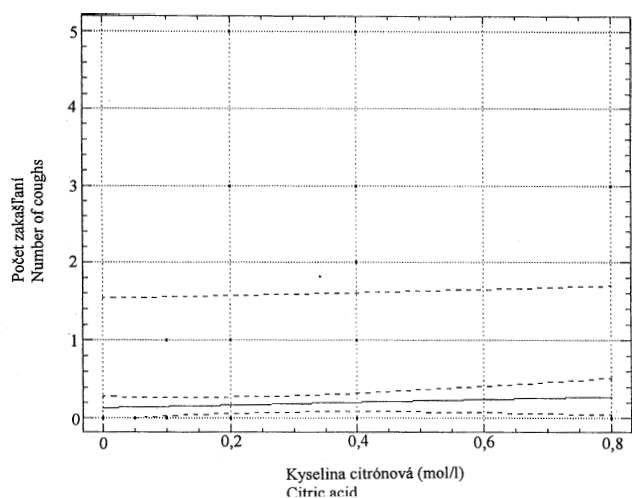
Mechanické dráždenie sliznice laryngu vyvolalo u 5 zvierat (38,5 %) jeden kašľový náraz. Aj mechanické dráždenie sliznice tracheobronchiálnej oblasti vyvolalo jeden kašľový náraz u 6 zvierat (46,2 %). U ostatných zvierat došlo buď k apnoickej pauze alebo k výrazným zmenám dychového vzoru. Z celého súboru 13 potkanov 6 zvierat nekašľalo vôbec, u 2 bol kašeľ prítomný z tracheo-



Obr. 2. Závislosť intenzity kašľa od postupne sa zvyšujúcej koncentrácie kapsaicínu v inhalovanom aerosóle u bdelych morčiat.
Fig. 2. The relationship between the intensity of cough and the concentration of capsaicin in inhaled aerosol in awake guinea-pigs.



Obr. 4. Závislosť intenzity kašľa od postupne sa zvyšujúcej koncentrácie kyseliny citrónovej v inhalovanom aerosóle u bdelych králikov.
Fig. 4. The relationship between the intensity of cough and the concentration of citric acid in inhaled aerosol in awake rabbits.



Obr. 3. Závislosť intenzity kašľa od postupne sa zvyšujúcej koncentrácie kyseliny citrónovej v inhalovanom aerosóle u bdelych potkanov.
Fig. 3. The relationship between the intensity of cough and the concentration of citric acid in inhaled aerosol in awake rats.

bronchiálnej oblasti, u 1 len z laryngu a u 4 potkanov kašeľ vznikol po podráždení obidvoch oblastí.

Diskusia

Z našich výsledkov vyplýva, že neanestézované malé laboratórne zvieratá sú vhodné na štúdium kašľového reflexu vyvolaného chemickým podnetom. Ďalej sme zistili značné rozdiely vo vyvolateľnosti a intenzite kašľa medzi morčatami, potkanmi, a králikmi.

Mechanickým podnetom aplikovaným na sliznicu dýchacích ciest možno u anestézovaných morčiat stabilne vyvolať kašľový

reflex (Korpáš a Gajdoš, 1971; Tatár a Pécová, 1994). Podobne aj v našich pokusoch všetky vyšetované morčatá reagovali kašľom jednak na inhaláciu aerosólu kyseliny citrónovej, ako aj kapsaicínu. Použili sme kmeň TRIK na rozdiel od iných autorov, ktorí majú dobré skúsenosti s kmeňom Dunkin-Hartley (Clay a Thompson, 1985; Forsberg a Karlsson, 1986; Kohrogí a spol., 1988; Bolser a spol., 1995; Sekizawa a spol., 1995).

Na základe štúdia interocepce dýchacích ciest u anestézovaných potkanov bol tento druh zaradený medzi zvieratá nevhodné na štúdium kašľa (Korpáš, 1970). Zistili sme, že u neanestézovaných potkanov možno kašeľ vyvolať pomocou kyseliny citrónovej u 42,9 % a kapsaicínom u 28,6 % zvierat. Dobré skúsenosti s vyvolaním kašľa pomocou vdychovania kapsaicínu získali u bdelych potkanov (kmeň Sprague-Dawley) Kamei a spol. (1989). Na základe našich informácií nevieme vysvetliť rozdielnosť vyvolateľnosti kašľa pomocou chemického stimulu medzi kmeňmi Wistar a Sprague-Dawley.

U časti potkanov sme zistovali aj vplyv mechanického podnetu v plytkej uretánovej anestézii. U 53,8 % zvierat sa vyskytol typický kašľový reflex, ktorý však vo všetkých prípadoch pozostával len z jedného kašľového úsilia počas 7-sekundového dráždenia. Tento poznatok poukazuje na to, že kašľový reflex u potkana je veľmi citlivý na hĺbku anestézie, a preto barbiturátová anestézia odblokovala kašľové expiračné úsilie (Korpáš, 1970).

Kašeľ je dobre vyvolateľný u anestézovaných králikov jednak mechanickou stimuláciou sliznice dýchacích ciest (Korpáš a Kalocsayová, 1973; Hanáček a spol., 1984; Javorka a spol., 1994), jednak pomocou pár amoniaku, ktorý sa zvlášť insufloval do horných a dolných dýchacích ciest (Hanáček a spol., 1984). V našich podmienkach sme kašeľ mohli vyvolať len u 61,1 % intaktných neanestézovaných králikov inhaláciou aerosólu kyseliny citrónovej, kým inhalácia kapsaicínu bola neúčinná. Použitý chemický stimul bol pravdepodobne nižšej intenzity ako pary amoniaku použité u anestézovaných králikov (Hanáček a spol., 1984). Mohli sme použiť len také koncentrácie tusigénnych látok, ktoré nevedeli

u neanestézovaných zvierat k výraznej averzívnej reakcii. Mechanickým podnetom možno promptne vyvolať kašeľ aj u bdelych králikov s vhojenou chronickou tracheálnou kanylou (Hanáček a Tatár, 1991). Rozdiel vo vyvolateľnosti kašľa na mechanický a chemický podnet možno vysvetliť ich odlišným mechanizmom a intenzitou stimulácie nervových zakončení. Kým chemické tusigénne látky ovplyvňujú membránové procesy nervových zakončení v epiteli sliznice dýchacích ciest (Fuller a Jackson, 1990), mechanický podnet môže stimulovať aj nervové aferentné vlákna v sliznici tým, že ich mechanicky deformuje.

Kašľovú odpoveď na niekoľko minút trvajúcu inhaláciu tusigénnych látok možno u všetkých zvieracích druhov, ktoré sme študovali, charakterizovať ako jednotlivé zakašľania, medzi ktorými sú rôzne dlhé pauzy. Nahromadenie zakašľaní do „kašľového ataku“ sme pozorovali ojedinele, najčastejšie sa vyskytovali 2–3 zakašľania nasledujúce tesne po sebe. Takýto typ odpovede bol častejší u zvierat so silnou kašľovou reakciou. Kašľová odpoveď na chemický podnet sa odlišuje od mechanicky vyvolaného kašľa, keď sú kašľové nárazy počas dráždenia nahromadené do ataku (Korpáš a Tomori, 1979).

Forsberg a spol. (1988) zistili, že intenzita kašľovej odpovede u morčiat závisí od koncentrácie kyseliny citrónovej v inhalovanom aerosóle. Tento vzťah sme nezistili u potkanov, ktorí vdychovali postupne sa zvyšujúce koncentrácie kyseliny citrónovej (obr. 3). Aj keď sa intenzita kašľa u králikov zvyšovala v závislosti od koncentrácie kyseliny citrónovej (obr. 4), musíme konštatovať, že kašľom reagovala len polovica vyšetrovaných zvierat. U morčiat sme zistili negatívnu koreláciu medzi intenzitou kašľa a koncentráciou kapsaicínu (obr. 2), tento vzťah však nebol štatisticky významný. Najlepšiu závislosť intenzity kašľovej odpovede sme zistili pri použití postupne sa zvyšujúcich koncentrácií kyseliny citrónovej (obr. 1). Predpokladali sme, že pomocou tejto metodiky budeme môcť posúdiť prahovú koncentráciu tusigénnej látky. Čas morčiat však reagovala kašľom už na fyziologický roztok. Aj zo vzťahu dávka—odpoveď nevieme vypočítať ED_{50} , pretože na zistenie maximálnej kašľovej odpovede by sme potrebovali použiť takú koncentráciu tusigénnej látky, ktorá významne ovplyvňuje reaktivitu hladkej svaloviny dýchacích ciest aj averzívnu reakciu zvierat stimuláciou aj iných receptívnych oblastí. Predpokladáme, že sklon regresnej krivky vzťahu dávka—odpoveď by mohol dávať ďalšiu informáciu o citlivosti kašľového reflexu, hlavne u morčiat.

Na základe našich sledovaní môžeme uzavrieť, že pre modelové štúdium chemicky vyvolaného kašľa u malých laboratórnych zvierat je najvhodnejšie morča. Okrem frekvencie kašľa možno citlivosť kašľového reflexu charakterizovať aj vzťahom medzi intenzitou kašľa a zvyšujúcou sa koncentráciou tusigénnej látky.*

Literatúra

Bolser D.C., DeGennaro F.C., O'Reilly S., Hey J.A., Chapman R.W.: Pharmacological studies of allergic cough in the guinea pig. *Europ. J. Pharmacol.*, 277, 1995, s. 159—164.

Bucher K.: Pathophysiology and pharmacology of cough. *Pharmacol. Rev.*, 10, 1958, s. 43—58.

Clay T.P., Thompson M.A.: Irritant induced cough as a model of intrapulmonary airway reactivity. *Lung*, 163, 1985, s. 183—191.

Forsberg K., Karlsson J.-A.: Cough induced by stimulation of capsaicin-sensitive sensory neurons in conscious guinea-pigs. *Acta Physiol. Scand.*, 128, 1986, s. 319—320.

Forsberg K., Karlsson J.-A., Theodorsson E., Lundberg J.M., Persson C.G.A.: Cough and bronchoconstriction mediated by capsaicin-sensitive sensory neurons in the guinea-pig. *Pulm. Pharmacol.*, 1, 1988, s. 33—39.

Fuller R.W., Jackson D.M.: Physiology and treatment of cough. *Thorax*, 45, 1990, s. 425—430.

Hanáček J., Davies A., Widdicombe J.G.: Influence of lung stretch receptors on the cough reflex in rabbits. *Respiration*, 45, 1984, s. 161—168.

Hanáček J., Tatár M.: Vplyv propentofylínu na kašľový reflex u neanestézovaných králikov. Záverečná správa výskumnej úlohy pre Výskumný ústav liečiv v Modre. Martin, 1991.

Ivančo I., Korpáš J., Tomori Z.: Ein Beitrag zur Interozeption der Lufwege. *Physiol. bohemoslov.*, 5, 1956, s. 84—90.

Javorka K., Kulišek V., Čalkovská A.: Defensive reflexes of the respiratory system in anaesthetized rabbits during high frequency jet ventilation. *Exp. Physiol.*, 79, 1994, s. 967—973.

Kamei J., Tanihara H., Igarashi H., Kasuya Y.: Effects of N-methyl-D-aspartate antagonists on the cough reflex. *Europ. J. Pharmacol.*, 168, 1989, s. 153—158.

Korpáš J., Bilčík P., Kohút A.: Tracheálna kanyla pre chronické pokusy. *Čs. Fysiol.*, 13, 1964, s. 482—483.

Korpáš J.: Mechanoreception of the respiratory tract in rabbits. *Physiol. bohemoslov.*, 19, 1970, s. 403—407.

Korpáš J., Gajdoš E.: Mechanoreception of the respiratory tract in guinea-pigs. *Physiol. Bohemoslov.*, 20, 1971, s. 623—630.

Korpáš J., Kalocsayová G.: The expiration reflex from vocal folds in rabbits. *Physiol. Bohemoslov.*, 22, 1973, s. 333—340.

Korpas J., Tomori Z.: Cough and other respiratory reflexes. Basel, Karger 1979.

Kohroggi H., Graf P.D., Sekizawa K., Borson D.B., Nadel J.A.: Neutral endopeptidase inhibitors potentiate substance P- and capsaicin-induced cough in awake guinea pigs. *J. clin. Invest.*, 82, 1988, s. 2063—2068.

Sekizawa K., Ebihara T., Sasaki H.: Role of substance P in cough during bronchoconstriction in awake guinea pigs. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.*, 151, 1995, s. 815—821.

Sullivan C.E., Murphy E., Kozar L.F., Phillipson E.A.: Waking and ventilatory responses to laryngeal stimulation in sleeping dogs. *J. appl. Physiol.*, 45, 1978, s. 681—689.

Tatár M., Péčová R.: Laryngeálny a tracheobronchiálny kašeľ u anestézovaných mačiek a morčiat. *Stud. pneumol. phtiseol.*, 54, 1994, s. 143—145.

Widicombe J.G.: Respiratory reflexes from the trachea and bronchi of the cat. *J. Physiol. Lond.*, 123, 1954, s. 55—70.

Do redakcie došlo 17.9.1996.

*Práca bola prednesená v rámci XV. martinských dní dýchania a je venovaná prof. MUDr. J. Korpášovi, DrSc. k životnému jubileu.