

7 JAN 2002



**MODIFICATION OF CENTRAL CHOLINERGIC  
CONTROLLING MOTOR ACTIVITY DURING SUBCHRONIC  
EXPOSURE TO PARAQUAT IN RATS**

**TAWIT SURIYO**

//

**อธิปัทนาคาร**

**จาก**

**บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**2001**

**ISBN 974-04-0912-1**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

TH

T934m

2001.

Copyright by Mahidol University

4236771 SCTX / M : MAJOR : TOXICOLOGY ; M.Sc. (TOXICOLOGY)  
KEY WORDS : PARAQUAT / MOTOR ACTIVITY/ CHOLINERGIC  
FUNCTION

TAWIT SURIYO : MODIFICATION OF CENTRAL CHOLINERGIC  
CONTROLLING MOTOR ACTIVITY DURING SUBCHRONIC EXPOSURE TO  
PARAQUAT IN RATS. THESIS ADVISORS: JUTAMAAD SATAYAVIVAD,  
Ph.D., KRONGTONG YOOVATHAWORN, Ph.D., NOPPAMARS  
WONGWITDECHA, Ph.D. 207p. ISBN 974-04-0912-1

The aims of this study are to examine the effects of subchronic exposure to paraquat on the central cholinergic functions of male Wistar rats.

Subcutaneous administration of paraquat 0.5, 1.5 and 3 mg/kg B.W., once daily, 5 days per week for 12 weeks induced a significant decrease in motor activity including the ambulatory, stereotypic and rotational activities compared to the control rats receiving deionized water. These alterations were dose and time-dependent as recorded using an open-field test. There was no other obvious toxic effects of paraquat observed. Only subchronic exposure to 3 mg/kg dose of paraquat resulted in the significant lower body weight and motor performances compared to the control group. These effects of paraquat showed slow recovery following the termination of paraquat treatment.

Physostigmine 0.25 mg/kg, neostigmine 0.15 mg/kg, and atropine 10 mg/kg were intramuscularly injection into the paraquat treated rats to detect the minor alterations of central cholinergic functions in subchronic paraquat treated rats. Subchronic treatment with 3 mg/kg B.W., s.c., of paraquat for 12 week did significantly alter the effect of atropine on the ambulatory, stereotypic and rotational activities by causing the hypersensitivity of motor activities to atropine. Physostigmine, a reversible acetylcholinesterase inhibitor, which is able to enter into the brain can induce the increase in rotational activities in paraquat-treated rats. While neostigmine, which is also a reversible acetylcholinesterase inhibitor but cannot enter into the brain, could not cause rotational activities changes.

The results from this study indicate that there is an alteration in central cholinergic function involved in controlling motor activity in rat after subchronic exposure to low dose of paraquat. This alteration seems to be related with muscarinic receptor. It is suggested that alteration in motor activities might be due to reversible toxic effects of low concentration of paraquat on the brain function rather than permanent neuronal damage. Moreover, this motor activity test followed by drug challenging could be used as a powerful model to detect the subtle changes of central cholinergic functions during chronic exposure to cholinotoxic chemicals.

4236771 SCTX / M : สาขาวิชา : พืชวิทยา; วท.ม. (พืชวิทยา)

ทวิช สุริโย: การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทส่วนกลาง โคลิเนอร์จิกที่ควบคุมการเคลื่อนไหวในหนูขาวที่ได้รับพาราควอทแบบกึ่งเรื้อรัง (MODIFICATION OF CENTRAL CHOLINERGIC CONTROLLING MOTOR ACTIVITY DURING SUBCHRONIC EXPOSURE TO PARAQUAT IN RATS). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, Ph.D., กรองทอง ชูถาวร, Ph.D., นพมาศ วงศ์วิทย์เดชา, Ph.D. 207หน้า. ISBN 974-04-0912-1

การศึกษาผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง โคลิเนอร์จิกของหนูขาวที่ได้รับพาราควอทในปริมาณน้อยติดต่อกันเป็นเวลานาน พบว่าเมื่อหนูได้รับพาราควอทโดยฉีดเข้าทางใต้ชั้นผิวหนังในปริมาณ 0.5, 1.5 และ 3.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม, 5 วันต่อสัปดาห์ เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ จะมีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมทางการเคลื่อนไหวในลักษณะลดพฤติกรรมเคลื่อนไหวทั้งในแนวตั้ง, แนวนอน, การเคลื่อนไหวในท่าเดิมซ้ำๆกัน และการหมุนตัว และการเปลี่ยนแปลงนี้จะแปรผันตรงกับปริมาณและระยะเวลาที่ได้รับพาราควอท ในสัตว์ที่ได้รับพาราควอทเหล่านี้ไม่พบอาการพิษอย่างอื่นที่เห็นได้ชัด หนูที่ได้รับพาราควอทในปริมาณ 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเท่านั้น ที่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางด้านน้ำหนักตัวและกำลังการทรงตัวเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และภายหลังจากการหยุดให้พาราควอทแก่หนูที่ได้รับพาราควอทมาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า มีการคืนกลับอย่างช้าๆของน้ำหนักตัว กำลังการทรงตัวและพฤติกรรมเคลื่อนไหวเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

การศึกษาโดยใช้ไฟโซสติคมีน 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม, นิโอสติคมีน 0.15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และอะโทรปีน 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อของหนูที่ได้รับพาราควอทมาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ เพื่อทดสอบผลกระทบของพาราควอทต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง โคลิเนอร์จิก พบว่าการได้รับพาราควอทโดยการฉีดเข้าทางใต้ชั้นผิวหนังในปริมาณ 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นเวลา 12 สัปดาห์จะมีผลต่อฤทธิ์ของอะโทรปีนที่มีต่อพฤติกรรมเคลื่อนไหวทั้งแนวตั้ง, แนวนอน, พฤติกรรมการเคลื่อนไหวในท่าเดิมซ้ำๆกัน และการหมุนตัว โดยจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นอย่างมากในพฤติกรรมเคลื่อนไหวของหนูหลังจากได้รับอะโทรปีน และจะมีผลเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของไฟโซสติคมีนที่มีต่อพฤติกรรมเคลื่อนไหว โดยเฉพาะอย่างยิ่งพฤติกรรมหมุนตัว โดยจะเพิ่มพฤติกรรมหมุนตัวในหนูที่มีการหมุนตัวลดลงเมื่อได้รับพาราควอท ไฟโซสติคมีนเป็นตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรสแบบชั่วคราวที่สามารถผ่านเข้าสู่สมอง ในขณะที่นิโอสติคมีน ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรสแบบชั่วคราวเหมือนกัน แต่ไม่สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ ทำให้ไม่สามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อพฤติกรรมหมุนตัวได้

ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทส่วนกลาง โคลิเนอร์จิกที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนไหวของหนูที่ได้รับพาราควอทในปริมาณต่ำเป็นเวลานาน และการเปลี่ยนแปลงนี้น่าจะมีความสัมพันธ์กับตัวรับมัสคารินิก นอกจากนี้ยังอาจบอกได้ว่า การเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมเคลื่อนไหวของหนูน่าจะเกี่ยวข้องกับผลทางพิษวิทยาของพาราควอทในปริมาณต่ำๆที่สามารถคืนกลับได้ มากกว่าจะทำให้เซลล์สมองเสียหาย และการทดสอบโดยการกระตุ้นด้วยยาที่มีคุณสมบัติต่างกันนี้สามารถนำมาใช้ในการตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทส่วนกลาง โคลิเนอร์จิกในระหว่างการได้รับสารเคมีที่มีผลกระทบต่อระบบประสาท โคลิเนอร์จิกได้