

Contribution à l'étude du syndrome moteur provoqué chez la Souris par l'amino-dipropionitrile (souris tournantes)

En 1952, ROTHLIN et CERLETTI¹ ont décrit un syndrome moteur très particulier, apparu spontanément chez certaines souris de leur laboratoire. Ce syndrome est caractérisé par une agitation spontanée de l'animal et le déclenchement intermittent d'accès de «course circulaire» à très grande vitesse. ROTHLIN attribue à une mutation génétique l'apparition de ce syndrome. Il a réussi à faire un élevage de souris tournantes en les croisant entre elles.

Quelques mois auparavant, nous avions² décrit un syndrome identique mais provoqué par l'injection à l'animal d'amino-dipropionitrile. Déjà EHRLICH (cité par GRUNEBERG)³ et MORGAN⁴ l'avaient également déclenché par injections de dérivés arsenicaux, et GOLDIN et collaborateurs⁵ ont également décrit les manifestations motrices provoquées chez la souris par les amines chlorées.

Dans notre première note² nous n'avons fait état que du déclenchement du phénomène et de la liste des dérivés du nitrile acrylique dont l'amino-dipropionitrile était un terme.

Nous voulons préciser ici les conditions d'apparition du phénomène et donner l'analyse graphique du syndrome d'agitation de la souris «tournante».

Pour produire le syndrome nous injectons à des souris d'un poids moyen de 20 g et en bonne santé, une dose de 1 g 50/kg d'amino-dipropionitrile. L'injection est pratiquée dans la cavité péritonéale ou sous la peau, tous les deux jours; un total de 4 injections suffit.

C'est à partir de la 4^e injection que l'animal présente un état d'agitation anormal, puis en quelques jours, le syndrome se constitue de façon définitive sans qu'il soit nécessaire de faire d'autres injections. La «souris tournante» par amino-dipropionitrile a une durée moyenne de vie identique à celle de n'importe quelle souris. Elle mange et dort normalement. L'étude des fonctions de reproduction est en cours et fera l'objet d'une note ultérieure.

Entre les périodes de sommeil et d'alimentation, spontanément les souris présentent une hyperactivité généralisée, elles tournent en rond dans les deux sens, ou présentent des mouvements choréo-athétosiques et, d'une façon générale, l'animal présente des troubles de la coordination motrice avec perte de l'équilibre sur les appuis étroits et difficultés pour s'arc-bouter sur les plans inclinés.

La perte du réflexe de nage est un des signes important du syndrome; contrairement aux souris normales qui nagent très bien, la «souris tournante» dans l'eau se débat et fait le «tonneau», et se noierait si l'on ne la retirait pas du récipient.

Pour donner une idée de l'importance de l'agitation de la souris tournante nous avons fait des enregistrements graphiques suivant les procédés que nous avons

décrits par ailleurs¹. La figure 1 montre les tracés d'une souris normale et d'une souris tournante.

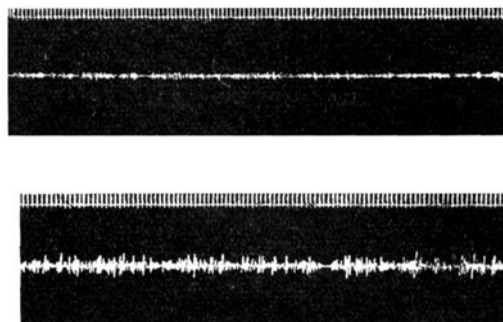
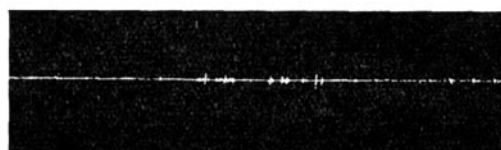
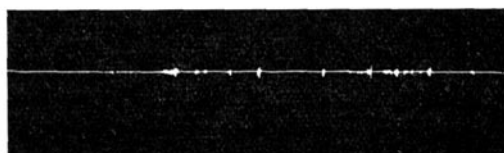


Fig. 1.

Nous avons également étudié l'action de la chaleur et du froid sur le syndrome. Le froid a peu d'influence mais, par contre, la chaleur provoquée par le rayonnement d'une source calorifique entraîne une augmentation considérable de l'hyperactivité de la souris tournante (Fig. 2) alors que le comportement de la souris normale est très peu influencé.



Souris normale.



Souris normale chauffée.



Souris tournante.



Souris tournante chauffée.

Fig. 2.

De plus, alors que la souris normale se soustrait par tous les moyens à la source de chaleur, la «souris tournante» continue à s'agiter devant elle à une allure de plus en plus accélérée.

¹ J. THUILLIER et A. BURGER, C. r. Soc. Biol. 146, 1025 (1952).

¹ E. ROTHLIN et A. CERLETTI, Helv. physiol. pharm. Acta 10, Fasc. 3, 319 (1952). – G. WOLF-HEIDEGGER, F. SCHUMMANN et J. MEIER, *Erbliche Drehbewegungen bei Mäusen*, Verh. Schweiz. naturforsch. Ges. 1941, 205.

² J. DELAY, P. PICHOT, J. THUILLIER et J. MARQUISEZ, C. r. Soc. Biol. 146, 533 (1952).

³ H. GRUNEBERG, *The Genetics of the Mouse* (Cambridge University Press 1943), p. 125.

⁴ T. H. MORGAN, Ann. New-York Acad. Science 21, 87 (1911).

⁵ A. GOLDIN, H. A. NOE et al. J. Pharm. Exp. Therap. 94, 249 (1948).

Nous tenons également à signaler que nous avons provoqué, avec l'amino-dipropionitrile, le même syndrome chez le rat. Nous publierons ultérieurement les résultats de cette étude.

Conclusions. Bien que l'étude du syndrome neurologique de la souris tournante provoqué par l'amino-dipropionitrile diffère un peu de celui décrit par ROTHLIN, il s'en rapproche par de nombreux points. L'utilisation de ces «souris tournantes» pour tester l'activité de médicaments sédatifs peut être envisagée.

J. THUILLIER et A. BURGER

Laboratoire de biologie, Clinique des maladies mentales, Hôpital Ste-Anne, Paris, le 29 octobre 1953.

Zusammenfassung

Obwohl sich das neurologische Syndrom der Drehmaus unter Einfluss des Amino-dipropionitril nicht mit der von ROTHLIN beschriebenen kongenitalen Drehsucht deckt, sind doch einige Punkte vergleichbar. Die Benützung solcher Drehmäuse für pharmakologische Untersuchungen, zum Beispiel zur Prüfung von Sedativa, ist in Betracht zu ziehen.

Evidence for the Participation of the Preoptic Area in Male Mating Behaviour

The effects of electrolytic lesions in diencephalon have been investigated in about a thousand rats in connection with studies of the pituitary-hypothalamic system. During this work, it appeared that injuries situated in the immediate front of the hypothalamus proper could provoke the typical male copulatory behaviour in females as well as males. As the neural mechanism causing this behaviour is unknown, some observations concerning this problem are presented here.

Material and Methods. Bilaterally symmetrical electrolytic lesions were made in adult white rats under ether anaesthesia using a previously described instrument¹. The position of the lesions was varied in antero-posterior direction from the region just anterior to the preoptic area to the mammillary bodies. Injuries of various size were produced by means of a current of 0.3–0.5 mA for 15 to 30 s.

For exact localization of the lesions, the hypothalamic region was fixed in Carnoy and cut in serial sections of 10 μ . The sections were stained in gallocyannin according to EINARSON.

Results. In the great majority of the rats, the electrolytic lesions did not produce any increased sexual activity. 18 animals, however, exhibited intense copulatory responses when placed with other animals. Independent of the sex of the experimental animal, these reactions were always of the masculine patterns of sexual performance. The observed reactions were:

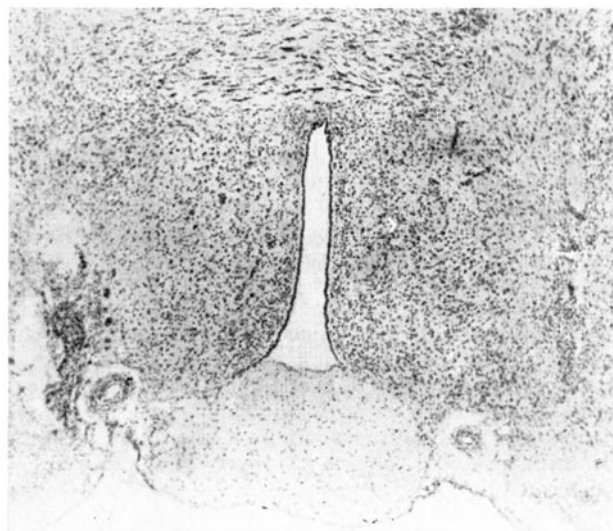
Within 20 to 30 min after the awakening from the ether anaesthesia, the animals began to show aggressive sexual activity towards other rats which were placed in the same cage. This activity consisted of mounting and claspings the other animals and execution of pelvic thrusts in a typical male fashion. This was continuously repeated for several hours, only being interrupted by short intervals. Thereafter these reactions were weaker and disappeared in a short time.

The exhibited copulatory responses were quite independent of the sex of the stimulus animal: males as well as females were mounted without selection. If the stimulus rats were females, the sexual activity of the experimental animal was independent of these being in oestrus or not.

The experimental female rats did not show any feminine oestral reactions during the phase of increased sexual activity described above. If sexually starved male rats tried to mount these females, they were indifferent and did not display the lordosis response which is typical for the female in oestrus.

Removal of the ovaries in female rats did not prevent the appearance of the described sexual reactions after the electrolytic lesions. Three females castrated 8 months before the operation showed the same behaviour as the non-castrated animals.

The brains of all the experimental animals were examined in regard to the localization and dimension of the lesions.



Small bilaterally symmetrical lesions in the basal part of the preoptic area of a female rat which showed intense male copulatory reactions $\times 30$.

In the rats that showed the intense male copulatory responses after the operation, the lesions were in all cases situated within the preoptic area. The injuries were localized to the basal parts of this region and their centre was bilateral-symmetrically situated at 0.5–1 mm from the wall of the 3rd ventricle. In some cases the lesions in this region were very small (Fig. 1).—The same or similar reactions could not in any case be produced by lesions within the hypothalamus proper or just anterior to the preoptic area.

Discussion. It is known¹ that the male mating behaviour in male and female rodents is strongly influenced by the cerebral cortex, but that the motor patterns of copulation probably depends upon extra-cortical centres and circuits. Little is known about this neural mechanism. The present investigation, however, shows that male copulatory responses can be provoked from the preoptic area. The fact that such a specific behaviour can be produced from a very limited brain region gives strong

¹ N.-Å. HILLARP, Acta physiol. Scand. 14, 257 (1947).

¹ Cf. F. A. BEACH, Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 3, 3 (1952).