

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Der Einfluss eines methanolischen *Ficus platyphylla*-Extraktes auf die konditionierte Vermeidungsreaktion und die Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Jan Peter Sutter

aus Essen

Magdeburg 2019

Dokumentationsblatt

Sutter, Jan Peter:

Der Einfluss eines methanolischen *Ficus platyphylla*-Extraktes auf die konditionierte Vermeidungsreaktion und die Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen

- 2019. - 59 Bl., 15 Abb., 1 Tab.

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss eines methanolischen Extraktes von *Ficus platyphylla* (FP) auf die konditionierte Vermeidungsreaktion und die Körperkerntemperatur. Dafür wurde der Effekt von FP auf die lokomotorische Aktivität von weiblichen C57BL/6J Mäusen quantifiziert, um ausgewählte Dosen FP hinsichtlich ihres Effektes auf die *Acquisition*, die Konsolidierung und die Abrufbarkeit der bedingten Reaktion in der Shuttle-Box, die als *two-way active avoidance* klassifiziert wird, zu untersuchen. Alle entwickelten Neuroleptika weisen eine selektive Unterdrückung der konditionierten Vermeidungsreaktion auf, weshalb diesem Test eine hohe prädiktive Validität für die Testung neuer potenzieller Neuroleptika zugesprochen wird. Zusätzlich wurde FP an männlichen CD-1 Mäusen in einem *Object Recognition* Test geprüft, um seine prädiktive Validität einschätzen zu können. Anschließend wurde der Einfluss von Amphetamin und FP auf die Körperkerntemperatur überprüft in simultaner Applikation.

Die Ergebnisse des *Shuttle-Box* Versuches zeigten keinen Einfluss von FP auf die *Acquisition* und die Konsolidierung, jedoch eine signifikante Beeinträchtigung der Abrufbarkeit der konditionierten Reaktion. Bei dem *Object Recognition* Test scheint die prädiktive Validität eingeschränkt zu sein. Die simultane Applikation von Amphetamin und FP zeigte eine Aufhebung der Hypothermie, wodurch eine dopaminerge Regulation der von FP induzierten Hypothermie wahrscheinlich wird.

Die Ergebnisse bestätigen die Neuroleptika-ähnliche Wirkung von FP, vermutlich über die Modulation der Aktivität von dopaminergen Neuronen.

Schlüsselwörter

Ficus platyphylla, Neuroleptikum, *Two-way active avoidance*, *Shuttle-Box*, *Object Recognition*, Amphetamin, Körperkerntemperatur

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Schlüsselwörter	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Ätiologie der Schizophrenie	1
1.2 Symptomatik	1
1.3 Behandlung.....	2
1.4 Auf der Suche nach neuen Neuroleptika.....	3
1.5 <i>Ficus platyphlla</i>	4
1.6 Verhaltensexperimente.....	4
1.7 Zielstellung	5
2 Material und Methoden	6
2.1 Versuchstiere und Haltung	6
2.2 Substanzen	7
2.3 Verhaltensexperimente.....	7
2.3.1 Lokomotorische Aktivität	7
2.3.2 Einfluss von Amphetamin auf die Gesamtaktivität und Körperkerntemperatur	8
2.3.3 <i>Shuttle-Box</i>	9
2.3.4 <i>Object Recognition</i>	11
2.4 Statistische Auswertungen.....	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Lokomotorische Aktivität	14
3.1.1 CD-1 Mäuse	14
3.1.2 C57Bl/6J Mäuse.....	15
3.2 <i>Shuttle-Box</i>	17
3.2.1 Einfluss von <i>Ficus platphylla</i> -Extrakt auf die <i>Acquisition</i> einer bedingten Vermeidungsreaktion	17
3.2.2 Einfluss von <i>Ficus platyphylla</i> -Extrakt auf die Konsolidierung einer bedingten Vermeidungsreaktion.....	19
3.2.3 Einfluss von <i>Ficus platyphylla</i> -Extrakt auf die Abrufbarkeit einer bedingten Vermeidungsreaktion	21
3.3 <i>Object Recognition</i>	23
3.3.1 Gesamtaktivität	23

3.3.2 Gesamtkontaktzeit	25
3.3.3 <i>Recognition Index</i>	27
3.4 Einfluss von Amphetamin auf die lokomotorische Aktivität und Körperkerntemperatur	27
4 Diskussion	30
Zusammenfassung	38
Literaturverzeichnis	40
Abbildungsverzeichnis	48
Tabellenverzeichnis.....	49
Danksagungen.....	50
Ehrenerklärung	51
Darstellung des Bildungsweges	52

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Amp	Amphetamin
cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
dB	Dezibel
D-Rezeptor	Dopaminrezeptor
FP	<i>Ficus platyphylla</i> -Extrakt
g	Gramm
h	Stunde
HEK-293-Zellen	<i>Human Embryonic Kidney-293-Zellen</i>
Hz	Hertz
i.p.	intraperitoneal
KKT	Körperkerntemperatur
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LD ₅₀	Letale Dosis 50 Prozent
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
μM	Mikromol
nM	Nanomol
RI	Retentionsindex
RX	Recognition Index
sal	isotonische Kochsalzlösung

s.c.

subcutan

uR

unbedingter Reiz

W

Watt

5-HT-Rezeptor

5-Hydroxytryptamin-Rezeptor

1 Einleitung

1.1 Ätiologie der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen. Sie beeinflusst die gesamte Persönlichkeit in unterschiedlicher Weise. Mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 0,7 % ist die Schizophrenie eine häufige Erkrankung (Saha et al. 2005).

Der Begriff „Schizophrenie“ geht auf den Schweizer Psychiater Eugen Bleuler zurück, der ihn am 24. April 1908 in einer Sitzung des «Deutschen Vereins für Psychiatrie» inaugurierte. 1911 erschien im Handbuch der Psychiatrie sein Beitrag „Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien“. Er erkannte, dass bei der vielgestaltigen, seit Kraepelin (1896) als "Dementia praecox" bezeichneten Krankheit weder eine Demenz im üblichen Sinne eintritt noch ein früher Beginn obligatorisch ist. Bleuler wählte stattdessen die heute weltweit gebräuchliche Bezeichnung Schizophrenie.

Ihre Ätiologie ist nicht vollständig geklärt, und es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Es wurden dazu zahlreiche Hypothesen entwickelt. Die Vulnerabilitäts-Stress-Hypothese wurde von Zubin und Spring (1977) vorgestellt. Nach dieser Hypothese bricht die Krankheit bei einer angeborenen oder erworbenen Anfälligkeit ("Vulnerabilität") erst dann aus, wenn zusätzliche schädigende Einflüsse wie biologische oder psychosoziale Stressfaktoren auftreten.

Eine Weiterentwicklung ist die *Two-Hit theory* (Bayer et al. 1999). Die *Two-Hit* Hypothese nimmt dabei eine herausragende Stellung ein. Deren Vertreter gehen davon aus, dass zu einer genetischen Veranlagung ("*First Hit*") zusätzlich ein oder mehrere krankheitsbegünstigende Umweltfaktoren ("*Second Hits*") hinzukommen müssen: etwa Infektionen während der Schwangerschaft, Sauerstoffmangel bei der Geburt, hormonelle Veränderungen während der Pubertät, sozialer Stress oder Drogenkonsum (Lieberman 1997; Maynard et al. 2001; Feigenson et al. 2014) und die individuelle *Coping*-Fähigkeit scheint zur Auslösung des Krankheitsgeschehens beizutragen (Berger und Hecht 2015).

1.2 Symptomatik

Die Diagnose der Schizophrenie ist bis heute nur anhand der psychopathologischen Symptome zu stellen, und es haben sich unterschiedliche Klassifikationen etabliert. Die Symptome der Schizophrenie sind ausgesprochen vielfältig. Jeder Patient entwickelt ein eigenes Krankheitsbild. Häufige Symptome einer Schizophrenie sind Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Ich-Störungen, Denkstörungen, affektive Symptome, psychomotorische Störungen und kognitive Beeinträchtigungen.

Die resultierenden Symptome können nach Positiv-Negativ-Symptomatik eingeteilt werden. Dabei werden Positivsymptome, wie zum Beispiel wahnhaftes paranoides Erleben, akustische Halluzinationen oder Ich-Störungen, auch als produktive Symptome beschrieben (Andreasen 1987; Atkinson 2006). Im Gegensatz dazu manifestieren sich Negativsymptome unter anderem durch eine Affektverflachung, Antriebsminderung, Apathie oder hypokinetische katatone Symptome und werden folgerichtig als nicht-produktiv eingestuft (Remington et al. 2016; Conradi et al. 2013; Berger und Hecht 2015). Einen weiteren Symptomkomplex stellen kognitive Defizite im Rahmen der Erkrankung dar. Diese können mit neuropathologischen Veränderungen an spezifischen Lokalisationen wie dem präfrontalen Cortex, subkortikalen Gebieten und dem Hippocampus in Verbindung gebracht werden (Humphries et al. 1996; Weinberger 1999; Carlsson et al. 1999).

1.3 Behandlung

Durch ihre komplexe ungeklärte Pathophysiologie und einer deshalb fehlenden kausalen Therapie, wird die Psychiatrie bei der Behandlung dieser Krankheit mit elementaren Problemen konfrontiert. Dysbalancen in verschiedenen Neutransmissionssystemen werden als eine wesentliche Ursache postuliert. Von besonderer Bedeutung sind dabei dopaminerge und glutamaterge Systeme. Die Dopaminhypothese wurde erstmals von van Rossum (1966) formuliert und ist bis heute ein essentieller Teil der Forschung. Howes et al. (2015) bestätigten die zentrale Rolle erhöhter extrazellulärer Dopamin-Konzentrationen für die Genese der Schizophrenie und ihrer Symptome. Daneben ist die Glutamathypothese ein weiterer Erklärungsversuch der Krankheit, wobei ein herabgesetzter glutamaterger Tonus das Risiko einer Psychose erhöht (Howes et al. 2015; Carlsson et al. 1999).

Der wichtigste Therapieansatz der Schizophrenie ist die Behandlung mit Neuroleptika. Diese können in zwei Gruppen eingeteilt werden: typische (klassische) oder Neuroleptika der 1. Generation und atypische oder Neuroleptika der 2. Generation (Bruijnzeel et al. 2014). Dem atypischen Neuroleptikum ist der Vorteil immanent, Positiv- wie auch Negativsymptome zu therapieren, wohingegen ein typisches Neuroleptikum vorwiegend Positivsymptome reduziert (Pickar et al. 1990; Salimi et al. 2009). Der Wirkungsmechanismus der klassischen Neuroleptika besteht hauptsächlich in einem Dopaminantagonismus an zentralen postsynaptischen D2-Rezeptoren, Interaktionen mit D3- und D4-Rezeptoren scheinen von geringer Bedeutung zu sein (Seeman et al. 1976; Luedtke et al. 2015; Andersson et al. 2012; Kang et al. 2008).

Atypische Neuroleptika interagieren neben D2-Rezeptoren mit einer Vielzahl anderer Rezeptoren, wie z.B. Serotonin-Rezeptoren des Typs 5-HT_{2A}, cholinergen, adrenergen und histaminergen Rezeptoren. Durch die multiplen Zielrezeptoren werden die atypischen Neuroleptika auch als *multiple acting site*-Pharmaka definiert, die sich durch spezifische Wirkprofile auszeichnen (Mauri et al. 2014; Stahl 1997, 1999).

Bei der Behandlung mit Neuroleptika sind Nebenwirkungen zu erwarten, welche in Abhängigkeit des Rezeptorbindungsprofils des verwendeten Pharmakons eintreten. Die Nebenwirkungen können abhängig oder auch unabhängig von der Dosis und der Behandlungsdauer sein. Untersuchungen mithilfe der Magnetresonanztomographie zeigten zudem Alterationen des Gehirngewebes unter Behandlung mit Neuroleptika, die sich mit der Dauer und der Intensität der Behandlung korrelieren ließen (Puri 2011). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Apathie, Krampfanfälle und reversible bis irreversible Bewegungsstörungen, sowie das metabolische Syndrom, welches vermehrt bei atypischen Neuroleptika auftritt. Psychopathologische Veränderungen der kognitiven Funktionen, wie zum Beispiel dem prozeduralen Gedächtnis, treten besonders unter der Behandlung mit typischen und vermindert bei atypischen Neuroleptika auf (Scherer et al. 2004; Wasserman et al. 2012).

1.4 Auf der Suche nach neuen Neuroleptika

Um die Therapie der Schizophrenie zu optimieren und mögliche Nebenwirkungen zu minimieren, ist es essenziell, nach weiteren potenziellen neuroleptischen Wirkstoffen zu suchen. In dieser Suche ist das Pflanzenreich zu einer Quelle von unentdeckten neuen Medikamenten (Phytopharmaka) geworden. Entsprechend der Definition der ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) sind Phytopharmaka Arzneimittel, die als aktive Bestandteile ausschließlich Pflanzen, Pflanzenteile oder Pflanzenbestandteile oder Kombinationen davon in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand enthalten. Homöopathische oder anthroposophische Mittel, *Food Supplements* oder isolierte Pflanzeninhaltsstoffe und ihre Derivate zählen dagegen nicht zu den Phytopharmaka (Steigert 2007). Phytopharmaka werden im Rahmen einer rationalen, wissenschaftlich geprägten Phytotherapie angewendet.

Phytopharmaka stellen ein Mehrstoffgemisch dar. Das bedeutet, dass sich ihre Wirkungen, die über Effekte an unterschiedlichen Zielstrukturen im Organismus realisiert werden und sich nur aus der Summe aller Inhaltsstoffe ergeben. Die Qualität der pflanzlichen Extrakte wird durch eine Vielzahl von Faktoren bestimmt, wie z.B. Pflanzenspezies, verwendete Pflanzenteile und Qualität des Pflanzenmaterials. Die Qualität kann in Abhängigkeit von klimatischen und geologischen Faktoren variieren. Weiterhin sind standardisierte Herstellungsverfahren sowie die Prozesskontrolle (jeder einzelne Herstellungsschritt wird durch die analytischen Kontrollen überwacht) wesentlich (Steigert 2007).

Im Gegensatz zu Substanzen und Gemischen, die in der Homöopathie und auch der Anthroposophischen Medizin angewendet werden, gelten für Phytopharmaka nach dem Arzneimittelgesetz grundsätzlich dieselben Anforderungen wie für ein chemisch synthetisches Arzneimittel hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Grundsätzlich bestehen bei den Phytopharmaka dieselben Risiken wie bei allen

Arzneimitteln. Es gibt ein Potential für unerwünschte Wirkungen, es existieren Kontraindikationen, und es sind Arzneimittel-Wechselwirkungen möglich.

Phytopharmaka sind für die Behandlung von psychiatrischen Krankheiten überaus interessant geworden (Ngo Bum et al. 2009; Bienvenu et al. 2002; Adeyemi et al. 2007). Da ihre Effekte über Interaktionen mit verschiedenen Zielstrukturen realisiert werden, lassen sich hier Parallelen zu den atypischen Neuroleptika als *multiple acting site*-Pharmaka ziehen. Mit der vorliegenden Arbeit sollte der Rindenextrakt von *Ficus platyphylla Delile* (Familie Moracea) hinsichtlich potenzieller neuroleptischer Wirkungen weiter charakterisiert werden.

1.5 *Ficus platyphylla*

Ficus platyphylla ist ein Baum, der in Nordnigeria vorkommt und dessen Rindenextrakt von den Hausa in der traditionellen nigerianischen Volksmedizin als Neuroleptikum, Antikonvulsivum und Analgetikum genutzt wird. Der Rindenextrakt wird entweder als Pulver oder Rauch angewendet. Chindo et al. (2014) konnten in tierexperimentellen Versuchen psychoaktive Eigenschaften wie eine Sedation, antikonvulsive und neuroprotektive Effekte nachweisen. Des Weiteren konnte eine analgetische Komponente, die vermutlich über eine Affinität zu μ Opioid-Rezeptoren realisiert wird, beobachtet werden. Zudem zeigten sich anti-inflammatorische Eigenschaften hauptsächlich über eine Cyclooxygenase COX-2 und Lipidoxygenase 5-LO Inhibition mit hoher Affinität (Chindo et al. 2016). Durch Apomorphin induzierte, Schizophrenie-ähnliche Verhaltensreaktionen konnten mithilfe der Applikation von FP oder Clozapin antagonisiert werden, was auf einen neuroleptischen Effekt hinweist (Chindo et al. 2015). Chindo et al. (2016) konnten zuletzt zeigen, dass FP eine antagonistische Wirkung an metabotropen Glutamatrezeptoren aufweist, ohne die Subtypen genauer definieren zu können.

1.6 Verhaltensexperimente

Alle bisher entwickelten Neuroleptika weisen unabhängig von ihrer Klassifikation eine selektive Unterdrückung der konditionierten Vermeidungsreaktion im aktiven Vermeidungslernen auf (Arnt 1982; Wadenberg und Hicks 1999). Es konnte gezeigt werden, dass Neuroleptika die Vermeidungsreaktion unterdrücken, indem sie die motivationale Hervorhebung eines konditionierten Reizes, der eine Vermeidungsreaktion hervorruft, abschwächen (Gao et al. 2015). Nach der *theory of the dissociative effects* wird die Unterdrückung der aktiven Vermeidungsreaktion durch eine beeinträchtigte Assoziation zwischen dem konditionierten Stimulus und der entsprechenden Reaktion erklärt (Beninger et al. 1980a, 1980b).

Diesem Test wird eine sehr hohe prädiktive Validität zugesprochen. Untersuchungen von Mogenson et al. (1980) haben gezeigt, dass die konditionierte Vermeidungsreaktion von intakten dopaminergen mesokortikalen und nigrostriatalen neuronalen Schaltkreisen abhängig ist. Ausgehend von bisherigen Befunden, die auf neuroleptische Wirkungen von *Ficus platyphylla* hinweisen, wurde der Rindenextrakt in der *Shuttle-Box* untersucht, welche als Test für *two-way active avoidance learning* klassifiziert wird.

Viele neuropsychiatrische Erkrankungen sind mit Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen verbunden. Die Detektion dieser Defizite ist von großer Bedeutung für die Früherkennung. Für die experimentelle Forschung werden deshalb Gedächtnistests benötigt, die in kurzer Zeit Ergebnisse liefern und darüber hinaus in verschiedenen Laboren angewandt werden können. Für diesen Zweck hat sich der *Object Recognition* Test zur Untersuchung des deklarativen Gedächtnisses etabliert. Mäuse zeigen eine natürliche Tendenz, unbekannte Objekte mehr zu explorieren als bereits bekannte Objekte. Das Objektgedächtnis beruht auf der Fähigkeit, unbekannte Objekte von bekannten Objekten zu unterscheiden und mehr Zeit mit deren Exploration zu verbringen. Für die Testdurchführung sind weder positive (z. B. Futter) noch negative Bekräftigungen (z. B. elektrische Fußreize) erforderlich, was die versuchsbedingte Belastung der Versuchstiere auf ein Minimum reduziert.

Rajagopal et al. (2014) charakterisierten die neuronalen Strukturen, die in *Object Recognition* involviert sind. Dabei stellten die Autoren eine hohe Übereinstimmung mit den Strukturen, die in das aktive Vermeidungslernen involviert sind, fest. Daraus wurde geschlossen, dass *Object Recognition* eine ähnliche hohe prädiktive Validität aufweist. Erste Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien (Antonio et al. 2016; Rogó  und Kamińska 2016; Wetchateng und Piyabhan 2015) scheinen die Hypothese von Rajagopal et al. (2014) zu bestätigen. Zur weiteren Prüfung untersuchten wir FP auch in diesem Test und konnten damit die Ergebnisse aus beiden Tests vergleichen.

1.7 Zielstellung

Die Ziele der vorliegenden Arbeit bestanden in:

1. der Charakterisierung des Einflusses von FP auf die aktive Vermeidungsreaktion im *two-way active avoidance*
2. der Charakterisierung des Einflusses von FP im Test *Object Recognition* zur Erfassung Neuroleptika ähnlicher Wirkungen
3. einer Einschätzung der prädiktiven Validität des Test *Object Recognition* für die Testung potenzieller Neuroleptika
4. der Aufklärung molekularer Mechanismen, die der Wirkung von FP zu Grunde liegen.

2 Material und Methoden

Das Versuchsprotokoll wurde entsprechend der Verordnung zum Schutz von zu Versuchszwecken oder zu anderen wissenschaftlichen Zwecken verwendeten Tieren (Tierschutz- Versuchstierverordnung - TierSchVersV) vom 01.08.2013 durch die Tierethikkommission des Landes Sachsen-Anhalt geprüft und unter dem Aktenzeichen 1355 genehmigt.

2.1 Versuchstiere und Haltung

Als Versuchstiere wurden adulte weibliche C57BL/6J-Mäuse und adulte männliche CD1-Mäuse (Charles River, Sulzfeld, Deutschland) verwendet. Die Mäuse wurden unter Standardbedingungen im Versuchstierlabor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg gezüchtet und gehalten. Die Unterbringung erfolgte in Makrolonkäfigen MIII mit 820 cm² Grundfläche und 16 cm Höhe, in Gruppen von sechs bis zehn Tieren. Nach dem Absetzen am Tag 21 *post partum* wurden die Tiere in geschlechtshomogenen Gruppen gehalten, und die Gruppenstrukturen wurden nicht verändert. Die Temperatur des klimatisierten Raumes betrug 20±2°C, mit einer Luftfeuchtigkeit von circa 50%. Es herrschte ein 12stündiger Tag-Nacht-Rhythmus mit dem Beginn der Lichtphase um 6.00 Uhr. Die Versuchstiere erhielten hitzebehandeltes pelletiertes Standardfutter (R/M-H, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) und Leitungswasser *ad libitum*. Die Einstreu bestand aus hitzebehandelten, entstaubten Weichholzspänen (LTE E-001, abedd, Wien). Durch das Beilegen von Zellstoff und Spieltunneln (Zoonlab, Castrop-Rauxel) in den Käfig erfolgte ein *Environmental enrichment*. Die Käfige wurden einmal in der Woche gereinigt.

Für die Experimente mit der *Shuttle-Box* wurden C57BL/6J-Mäuse verwendet, die zum Versuchsbeginn acht Wochen alt waren. Die Versuche wurden in der Hellphase zwischen 7.00 Uhr und 15.00 Uhr durchgeführt. Zur Identifizierung der Versuchstiere wurden Fellmarkierungen mit einem elektrischen Rasierapparat angebracht. Um den Stress vor den Versuchen möglichst gering zu halten, wurden die Markierungen mindestens zwei Tage vor Versuchsbeginn durchgeführt.

Im *Object Recognition* Versuch wurden CD1-Mäuse verwendet, die zum Versuchsbeginn ebenfalls acht Wochen alt waren. Zur Identifizierung erhielten die Tiere Markierungen mit Pikrinsäure. Die Versuchsvorbereitung sowie die Zeit der Versuchsdurchführung waren identisch.

2.2 Substanzen

Der Rindenextrakt wurde von Herrn Prof. B. A. Chindo (Bereich Pharmakologie und Toxikologie, Fakultät für Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Kaduna, Nigeria) zur Verfügung gestellt. Die Extraktionsbedingungen wurden von Chindo et al. (2014) beschrieben. Das Pflanzenmaterial wurde in Zaria, Bundesstaat Kaduna, Nigeria, gesammelt. Es wurde von Mallam I. Muazzam (Institut für Medizinische Pflanzenwissenschaften, Abuja, Nigeria) identifiziert und authentisiert. Die Rinde wurde gereinigt, für 10 Tage luftgetrocknet und zu einem groben Pulver gemahlen. 100 g des groben Pulvers wurden mit 500 ml Methanol unter Verwendung eines Soxhlet-Extraktors für 12 h extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck mit Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Die Ausbeute betrug 34,8% (w/w) des rohen Methanolextrakts, der für die Untersuchungen verwendet wurde. Mit einer *high performance liquid chromatography* (HPLC) wurden die enthaltenen Substanzen und der Anteil an Saponinen analysiert.

Der Rindenextrakt von *Ficus platyphylla* wurde in zwei verschiedenen Dosierungen von 12,5mg/kg und 25mg/kg den jeweiligen Versuchsgruppen intraperitoneal (i.p.) appliziert. Der Extrakt wurde in isotonischer Kochsalzlösung gelöst. Als Vergleichssubstanz für die Kontrollgruppe diente das Lösungsmittel isotonische Kochsalzlösung.

DL- Amphetaminsulfat (Amphetamin, Sigma Chemical, St. Louis, USA) wurde in isotonischer Kochsalzlösung gelöst und in einer Dosierung von 9 mg/g KG s.c. injiziert.

Das Applikationsvolumen betrug 10 ml/kg KG.

2.3 Verhaltensexperimente

2.3.1 Lokomotorische Aktivität

Für die Erstellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve von FP wurden CD-1 und C57Bl/6J Mäuse in einem *ActiMot System* (TSE, Bad Homburg) getestet. Dabei wurde die Auswirkung der unterschiedlichen FP Dosen auf die Gesamtaktivität registriert und anschließend die KKT wie unten beschrieben gemessen.

Die *ActiMot* Versuche wurden bei einer konstanten Helligkeit von 30 Lux in einem schallgedämpften Raum durchgeführt. Als Versuchsausrüstung wurden vier 50 × 50 × 50 cm Boxen eines *ActiMot Systems* genutzt, deren Bodenplatten aus schwarzem und die Seitenwände aus durchsichtigem Acrylglas bestanden. Für die Erfassung der horizontalen Aktivität befand sich um jede Box ein Rahmen mit Infrarot-Sensoren, die das Feld in der x-y Ebene in Quadranten unterteilten. In jeder Leiste des Rahmens befanden sich 16 Sensoren.

Die Aktivierung eines Sensors zählte als ein *Aktivitätscount*. Um die vertikale Aktivität zu erfassen, befanden sich in dem z-Rahmen zusätzliche Sensoren in einer Höhe von 5 cm. Die Versuchstiere wurden zum Versuchsbeginn in der Mitte des Versuchsfeldes eingesetzt. Nach jedem Versuch wurden die Bodenplatte und Acrylglasplatten mit verdünntem Desinfektionsmittel gereinigt und getrocknet.

Nach der Applikation von 12,5 oder 25 mg/kg FP oder sal als Kontrolle wurde das Versuchstier ohne Vorbehandlungszeit randomisiert in eine Versuchsbox eingesetzt. Für jede 5 min wurde die Gesamtaktivität (vertikale + horizontale Aktivität) durch die *Aktivitätscounts* erfasst. Insgesamt befand sich das Tier 60 min im Versuch, von dem System wurde in den letzten 30 min die Gesamtaktivität aufgezeichnet. Dieser Zeitraum korrespondiert mit der Vorbehandlungszeit in den Lernversuchen. Direkt nach dem Aufenthalt wurde die KKT rektal mit einem Thermometer (ama Digit, Amarell, Kreuzwertheim) gemessen. Dazu wurde der Messfühler (\varnothing 1 mm) mit Vaseline gleitfähig gemacht und vorsichtig 3 cm in das Rektum eingeführt.

2.3.2 Einfluss von Amphetamin auf die Gesamtaktivität und Körperkerntemperatur

Für diesen Versuch wurde sal, FP mit einer Dosierung von 25 mg/kg KG und DL-Amphetaminsulfat von 9 mg/g KG s.c. Tieren von separaten Versuchsgruppen injiziert. Entsprechend der Dosis-Wirkungs-Kurve bewirkt diese FP-Dosis eine signifikante Reduktion der Gesamtaktivität. Den verschiedenen Versuchsgruppen wurden simultan zwei Substanzen appliziert:

	sal	Amp	FP
Gruppe 1	+	-	-
Gruppe 2	+	+	-
Gruppe 3	+	-	+
Gruppe 4	-	+	+

Tabelle 1: Applikationsschema für die Erfassung des Einflusses von Amphetamin und *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität und die Körperkerntemperatur. FP = *Ficus platyphylla*-Extrakt. sal = isotonische Kochsalzlösung. Amp = Amphetamin.

Nach einer Vorbehandlungszeit von 30 min wurden die Versuchstiere in das *ActiMot System* eingesetzt. Für 15 min wurde die Gesamtaktivität aufgezeichnet. Anschließend wurde bei den Versuchstieren 30 min nach der Injektion die KKT rektal wie unter 2.3.1 beschrieben gemessen.

2.3.3 Shuttle-Box

Zur Erfassung von Einflüssen von FP auf Prozesse der Gedächtnisbildung, –speicherung und –abrufbarkeit wurden die Versuchstiere in einer Zweiweg-*Shuttle-Box* getestet. Dieser Test wird als *two-way active avoidance* klassifiziert. Dabei muss das Tier (weibliche C57BL/6J) lernen, nach Einsetzen der bedingten Reize (Licht und Ton) aus dem dunklen Teilkompartiment in das beleuchtete Teilkompartiment zu wechseln, um den elektrischen Fußreiz (unbedingter Reiz, uR) zu vermeiden.

Die von einem Computer gesteuerten automatischen *Shuttle-Boxen* (TSE, Bad Homburg) befanden sich in einem schallgedämpften Raum in der Versuchstierhaltung mit den oben beschriebenen klimatischen Bedingungen. Die *Shuttle-Box* bestand aus zwei Teilkompartimenten (13 × 15 × 10 cm), welche über eine 4 cm hohe Hürde miteinander verbunden waren. Die bedingten Stimuli waren das Licht einer 12 W Glühlampe an dem Deckel der Teilkompartimente und ein Ton mit 60 dB. Der unbedingte Stimulus war ein elektrischer Fußreiz von maximal 0,4 – 1,0 mA (50 Hz, Impulslänge 10 ms, pulsierender Gleichstrom). Der Reiz wurde abhängig von der individuellen Sensitivität der Tiere angepasst und lag unter dem Vokalisationsschwellenwert. Appliziert wurde der Reiz über rostfreie Stahlstäbe am Boden der Kompartimente und auf der Hürde. Über Sensoren registrierte der Computer den Aufenthaltsort der Maus. Es standen drei *Shuttle-Boxen* zur Verfügung, auf welche die Mäuse mit den verschiedenen Dosierungen randomisiert verteilt wurden. Die *Shuttle-Boxen* wurden schallisoliert und abgedunkelt. Nach Beendigung des Versuchs wurde das Tier zurück in seine ursprüngliche Gruppe gegeben und die *Shuttle-Box* mit verdünnter Desinfektionsmittellösung gereinigt und getrocknet.

Training

Das Versuchstier wurde in eines der beiden Teilkompartimente gesetzt, daraufhin wurde die *Shuttle-Box* geschlossen. Die Habituationszeit betrug 300 s. Während dieser Zeit registrierte der Computer die Anzahl der Wechsel zwischen den Teilkompartimenten (Habituationsaktivität). Nach der Habituationszeit begann das Training. In dem Teilkompartiment gegenüber dem Aufenthaltsteilkompartiment wurden die bedingten Reize verabreicht. 4 s später wurde im Aufenthaltsteilkompartiment der uR für maximal 16 s appliziert. Um dem elektrischen Fußreiz zu entgehen, musste die Maus über die Hürde in das beleuchtete Teilkompartiment wechseln. Nach dem Wechsel wurden alle Reize sofort abgeschaltet. Reagierte das Tier nicht, wurden alle Reize nach 20 s abgeschaltet. Die Dauer zwischen zwei regulären Läufen betrug randomisierte Perioden zwischen 15 und 45 s. Insgesamt hatte jede Maus 40 reguläre Läufe (bedingte oder unbedingte Reaktion) zu absolvieren. Bei Nichtreaktion wurde der Lauf nachgeholt. Während des Versuches zeichnete der Computer zusätzlich die Wechsel der Teilkompartimente zwischen zwei Läufen auf. Um das unerwünschte Sitzen auf der Hürde zu vermeiden, konnte manuell ein elektrischer Reiz verabreicht werden.

Relearning

Das *Relearning* folgte 24 h \pm 1 h nach dem Training in identischer Weise. Das Versuchstier wurde in die gleiche *Shuttle-Box* wie am Vortag gesetzt. Die Habituationszeit beim *Relearning* betrug 60 s. Mit der Anzahl unbedingter Reaktionen im Training und *Relearning* wurde der Retentionsindex (RI) errechnet.

Der RI dient zur Beurteilung der Prozesse der Gedächtnisbildung, –speicherung und –abrufbarkeit und wurde nach folgender Formel berechnet:

$$RI = \frac{n(\text{uR Training}) - n(\text{uR Relearning})}{n(\text{uR Training})} \times 100$$

Die Reaktionen der Versuchstiere, die in die statistische Analyse einbezogen wurden, waren definiert:

Bedingte Reaktionen: Wechsel des Teilkompartmentes nach einsetzen der bedingten Reize > 4 s

Unbedingte Reaktionen: Wechsel des Teilkompartmentes nach einsetzen der bedingten Reize < 4 s und \geq 20 s

Fehllauf: kein Wechsel der Teilkompimente innerhalb von 20 s nach einsetzen der bedingten Reize

Zwischenwechsel: Wechsel der Teilkompimente zwischen zwei Läufen

RI: siehe Formel oben

Versuchsansätze

Zur umfassenden Charakterisierung des Einflusses von FP auf Prozesse der Gedächtnisbildung, –speicherung und –abrufbarkeit wurden folgende Versuchsansätze verwendet:

- a) Einfluss von FP auf die *Acquisition* einer aktiv bedingten Vermeidungsreaktion

Dazu wurden FP oder sal 30 min vor dem Training appliziert und 24 h später erfolgte das *Relearning* ohne Applikation.

- b) Einfluss von FP auf die Konsolidierung einer aktiv bedingten Vermeidungsreaktion

Hierzu wurde die Substanz dem Versuchstier direkt nach dem Training appliziert, 24 h später folgte das *Relearning* ohne Substanzapplikation.

c) Einfluss von FP auf die Abrufbarkeit einer aktiv bedingten Vermeidungsreaktion

Die Tiere wurden ohne Injektion trainiert. Das *Relearning* erfolgte 24 h später. 30 min vor dem *Relearning* wurden FP oder sal injiziert.

2.3.4 Object Recognition

Bei der *Object Recognition* wird die Neigung der Mäuse genutzt, vermehrt mit einem unbekanntem Objekt zu interagieren als mit einem bereits vertrauten Objekt. Mithilfe dieses Tests wurden die Einflüsse von FP in den Dosen von 12,5 und 25 mg/kg auf die Prozesse der Gedächtnisbildung und –speicherung getestet.

Die Versuche wurden mit männlichen CD1-Mäusen durchgeführt. Vorversuche hatten gezeigt, dass männliche CD1-Mäuse in der Testumgebung nur kurzfristige Angstreaktionen gegenüber unbekanntem Objekten zeigen und deshalb für diesen Test besser geeignet sind als männliche C57Bl/6J-Mäuse aufgrund ihrer ausgeprägten Neophobie.

Die *Object Recognition* Versuche wurden bei einer konstanten Helligkeit von 30 Lux in einem schallgedämpften Raum durchgeführt. Als Versuchsfeld wurde eine 48 × 48 cm große weiße Bodenplatte genutzt, welche von 48 cm hohen durchsichtigen Acrylglasplatten umgeben war. In einem Rahmen um das Versuchsfeld befanden sich Infrarot-Sensoren, die das Feld in Quadranten unterteilten. In jeder der vier Leisten befanden sich 16 Sensoren, das Durchbrechen eines Sensors zählte als ein *Aktivitätscount*. Im Versuch wurden zwei unterschiedliche Objekte benutzt (Tonzwerg und Eisenring). In Vorversuchen wurde ermittelt, dass die Tiere gegenüber den Objekten weder eine Aversion noch eine Appetenz zeigen. Die Mäuse wurden stets in der Mitte in gleicher Richtung eingesetzt. Die Experimente wurden von einem Beobachter im Nebenraum über eine Kamera (Panasonic, CCTV Kamera) überwacht, wobei auch die Anzahl der Kontakte mit den Objekten und die Kontaktzeit gemessen wurden. Für die Gesamtkontaktzeit eines Versuchstieres wurden die Kontaktzeiten beider Objekten für den jeweiligen Tag addiert. Nach jedem Versuch wurden die Bodenplatte und die Objekte mit verdünntem Desinfektionsmittel gereinigt und getrocknet.

Für die Durchführung der hier beschriebenen Versuche wurde das Protokoll von Cohen et al. (2016) adaptiert.

Habituation

Am 1. Tag wurde dem Versuchstier eine Habituationszeit von 7 min gewährt, um sich mit dem Versuchsfeld vertraut zu machen. Bei der Habituation befanden sich keine Objekte auf dem Feld. Über die Sensoren wurden die *Aktivitätscounts* und der zurückgelegte Weg registriert. Nach der Habituation wurde die Maus zurück in ihre Ursprungsgruppe gesetzt.

Trainingsphase

Die Trainingsphase folgte 24 h nach der Habituation. Zuerst wurden zwei Eisenringe parallel auf dem Versuchsfeld platziert. Nach dem Einsetzen hatte das Versuchstier 7 min Zeit die Objekte zu erkunden. Während der Trainingsphase wurden *Aktivitätscounts* registriert und zusätzlich wurden vom Beobachter durch die Kamera die Anzahl und die Zeit der Kontakte mit den Objekten (s) gemessen.

Testphase

Am 3. Tag folgte die Testphase. Dabei wurde ein Eisenring gegen einen Tonzweig ausgetauscht und diagonal zum Eisenring positioniert. Erneut hatte das Versuchstier 7 Minuten Zeit, um mit den beiden Objekten zu interagieren. Nach der Testphase wurde die Temperatur der Versuchstiere wie unter 2.3.1 rektal gemessen.

Versuchsansatz

Zur Charakterisierung des Einflusses von FP auf die *Acquisition* erfolgte die Applikation von FP 12,5, 25 mg/kg KG oder sal 60 min vor der Trainingsphase und die Testphase wurde ohne Applikation mit dem ausgetauschten Objekt wiederholt.

Recognition Index (RX)

Um den prozentualen Anteil zwischen der Erkundungszeit (t) des neuen Objektes und der Erkundungszeit beider Objekte zu erhalten wurde der *Recognition Index* (RX) genutzt (Antunes und Biala 2012). Er stellt einen Parameter für das Wiedererkennungsvermögen des Versuchstieres dar und lässt sich wie folgt berechnen:

$$RX = \frac{t \text{ (s unbekanntes Objekt)}}{t \text{ (s unbekanntes Objekt)} - t \text{ (s bekanntes Objekt)}} \times 100$$

2.4 Statistische Auswertungen

Die statistischen Auswertungen erfolgten nach Prüfung der Homogenität mit ein- oder zweifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) mit der Software SPSS+ für Windows Version 24 (SPSS GmbH Software, München). Diagramme in dieser Arbeit wurden mit dem Programm GraphPad Prism7 erstellt. In den Abbildungen werden die Mittelwerte, sowie die Standardfehler dargestellt. Die Signifikanzschwelle wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Lokomotorische Aktivität

Für die statistische Auswertung der lokomotorischen Aktivität der Dosis-Wirkungs-Kurve wurde eine einfaktorielles-ANOVA und anschließend ein post-hoc-Mehrfachvergleich nach Bonferroni angewandt. Für die Auswertung des Kombinationsversuchs mit Amp wurde eine zweifaktorielle-ANOVA angewendet.

Körperkerntemperatur

Die statistische Auswertung zur Körperkerntemperatur erfolgte mittels einer einfaktorielles-ANOVA. Falls eine Signifikanz vorlag folgte ein post-hoc-Mehrfachvergleich nach Bonferroni.

Shuttle-Box

Für die Auswertungen der *Shuttle-Box* Ergebnisse wurde eine einfaktorielles Varianzanalyse mit post-hoc-Mehrfachvergleichen angewandt. Die Korrektur des Signifikanzniveaus erfolgte nach Bonferroni. Ausgewertet wurden die Habituationswechsel, die bedingten Reaktionen und die Zwischenaktivitäten jeweils beim Training und *Relearning*. Anschließend wurden die Retentionsindizes der Versuchsgruppen verglichen. Die Auswertung erfolgte für jeden Versuchsansatz.

Object Recognition

Auch bei der *Object Recognition* wurden alle Parameter mittels einfaktorielles ANOVA mit post-hoc-Mehrfachvergleichen ausgewertet. Zur Auswertung wurden die Gesamtaktivität, die Gesamtkontaktzeiten am 2. und 3. Tag, sowie der *Recognition Index* genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Lokomotorische Aktivität

3.1.1 CD-1 Mäuse

Gesamtaktivität

Wie in Abb. 1 zu sehen ist, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den *Aktivitätscounts* der Versuchsgruppen in Abhängigkeit von der applizierten Dosis FP ($F_{2,30} = 4,025$, $p = 0,028$). Im post-hoc-Test unterschieden sich die *Aktivitätscounts* der Versuchsgruppe mit einer Applikation von FP 25 mg/kg signifikant von denen der Kontrollgruppe ($p = 0,029$). Zur Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg zeigte sich dabei keine signifikante Abweichung ($p = 0,41$). Die Anzahl an *Aktivitätscounts* der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p = 1,00$).

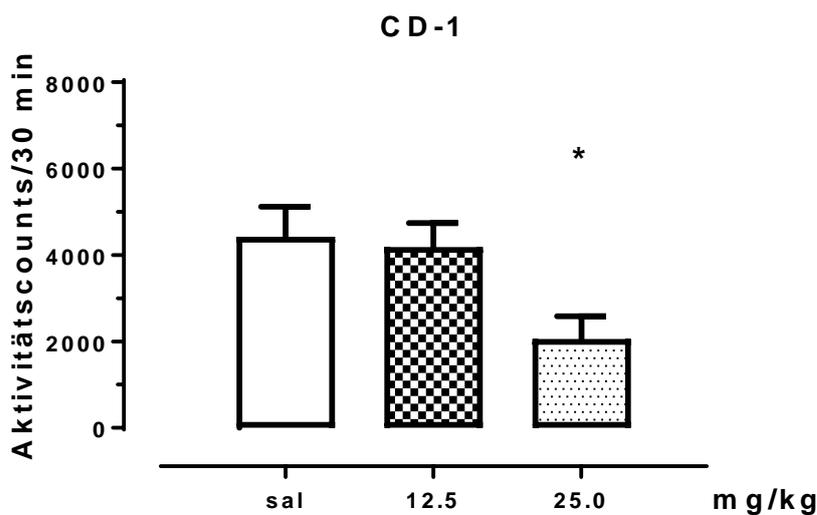


Abb. 1: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die lokomotorische Aktivität von CD-1 Mäusen. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. $n = 11$ Tiere pro Versuchsgruppe. * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Körperkerntemperatur

Die Messung der KKT von CD-1 Mäusen nach Applikation von FP ergab dosisabhängig signifikante Unterschiede ($F_{2,30} = 24,387$, $p < 0,001$). Wie in Abb. 2 dargestellt, war die KKT der Versuchsgruppe nach einer Injektion von FP 25 mg/kg signifikant geringer als die der übrigen Versuchsgruppen (sal: $p < 0,001$, FP 12,5 mg/kg: $p < 0,001$). Zwischen der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg bestand keine Signifikanz ($p = 0,063$).

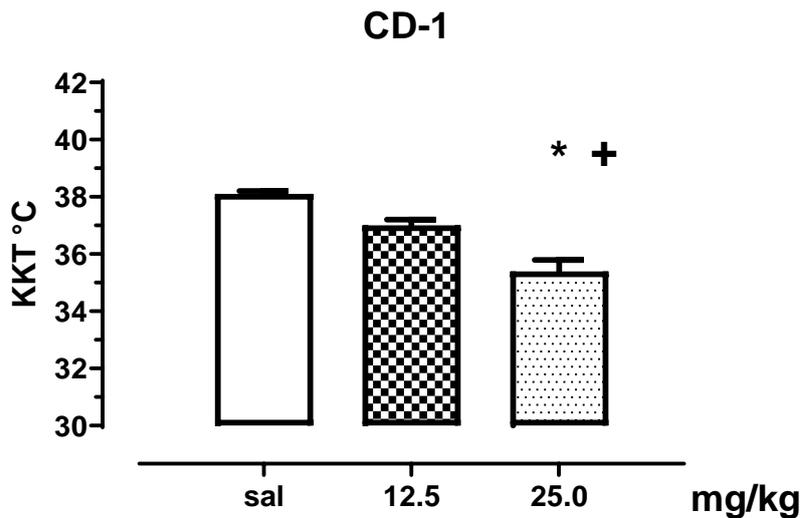


Abb. 2: Körperkerntemperatur von CD-1 Mäusen nach Applikation von *Ficus platyphylla*-Extrakt. KKT = Körperkerntemperatur. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 11 Tiere pro Versuchsgruppe. * p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe; + p < 0,05 im Vergleich zur FP 12,5 mg/kg Gruppe.

3.1.2 C57Bl/6J Mäuse

Gesamtaktivität

Die Gesamtaktivität der C57Bl/6J Mäuse zeigte einen signifikanten Unterschied nach Applikation von FP ($F_{2,19} = 4,723$, $p = 0,022$). Das Ergebnis des post-hoc-Tests demonstrierte, dass die Versuchsgruppe nach Applikation von FP 25 mg/kg signifikant weniger *Aktivitätscounts* erreichte als die Kontrollgruppe ($p = 0,034$), es bestand jedoch keine Signifikanz zur Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg ($p = 0,061$). Die Kontrollgruppe unterschied sich nicht signifikant von der Versuchsgruppe mit der Applikation von FP 12,5 mg/kg ($p = 1,00$). Der Vergleich belegt, dass die Wirkung von FP auf die lokomotorische Aktivität der verwendeten C57Bl/6J- und CD-1-Mäusen keinen stammes- und geschlechtsspezifischen Einflüssen unterliegt.

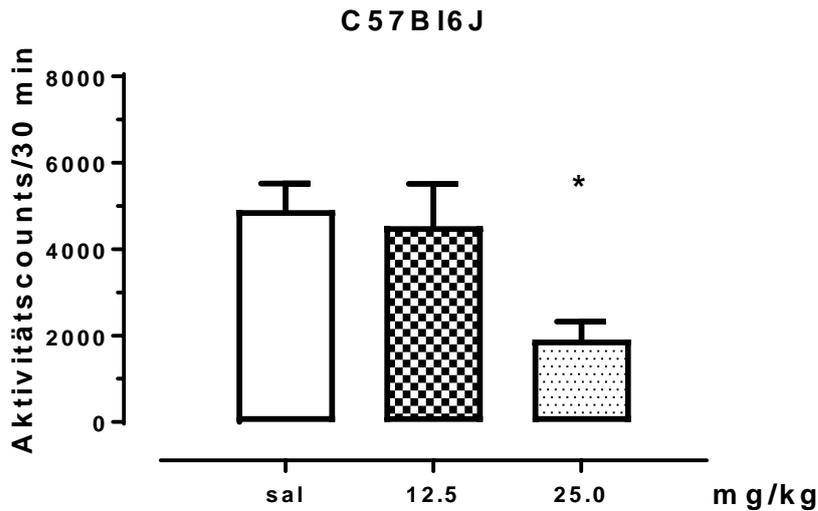


Abb. 3: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die lokomotorische Aktivität von C57Bl/6J Mäusen. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 11 Tiere pro Versuchsgruppe. * p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Körperkerntemperatur

Wie in Abb. 4 zu sehen, ergab sich ein signifikanter Unterschied in der KKT der C57Bl/6J Mäuse ($F_{2, 19} = 9,282$, $p = 0,002$). Die KKT der Versuchsgruppe FP 25 mg/kg war dabei signifikant geringer als die der Kontrollgruppe ($p < 0,001$), es ergab sich keine Signifikanz zur KKT der Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg ($p = 0,067$). Zwischen den Werten der Kontrollgruppe und Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,197$). Der Vergleich lässt vermuten, dass die Wirkung von FP auf die KKT der verwendeten C57Bl/6J- und CD-1-Mäusen stammes- und geschlechtsspezifischen Einflüssen unterliegt.

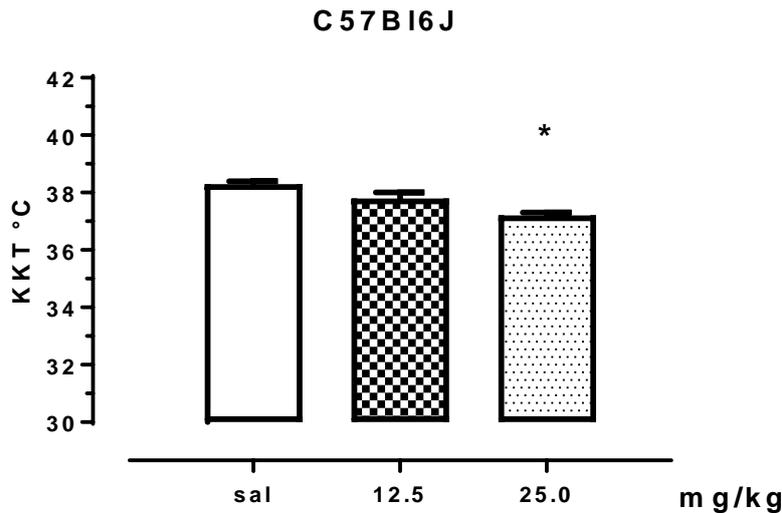


Abb. 4: Körperkerntemperatur von C57BL/6J Mäusen nach Applikation von *Ficus platyphylla*-Extrakt. KKT = Körperkerntemperatur. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 11 Tiere pro Versuchsgruppe. * $p < 0,001$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

3.2 Shuttle-Box

3.2.1 Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die *Acquisition* einer bedingten Vermeidungsreaktion

Um den Einfluss von FP auf die *Acquisition* bei weiblichen C57BL/6J Mäusen zu prüfen, wurde FP 30 min vor dem Training injiziert.

Habituationsaktivität

Wie in Abb. 5a dargestellt, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Habituationsaktivitäten (5 min) der Versuchsgruppen vor dem Training ($F_{2,24} = 18,843$, $p < 0,001$). Die Anzahl der Läufe der Kontrollgruppe während der Habituation war dabei signifikant größer ($p < 0,001$) als die der Versuchsgruppen mit einer Applikation von FP. Die Habituationsaktivität der Versuchsgruppen vor dem *Relearning* (1 min) unterschied sich nicht signifikant ($F_{2,24} = 0,464$, $p = 0,634$).

Bedingte Reaktionen

Es zeigte sich keine Signifikanz in der Anzahl der bedingten Reaktionen zwischen den drei Versuchsgruppen, weder beim Training ($F_{2, 24} = 1,095$, $p = 0,351$) noch beim *Relearning* ($F_{2, 24} = 0,511$, $p = 0,606$) (Abb.5b).

Retentionsindex

Wie in Abb. 5c dargestellt wird, unterscheiden sich die RIs der 3 Versuchsgruppen nicht signifikant ($F_{2, 24} = 1,651$, $p = 0,213$).

Zwischenaktivität

Wie in Abb. 5d zu sehen ist, zeigten sich in diesem Versuchsansatz signifikante Unterschiede bei den Zwischenaktivitäten, sowohl beim Training ($F_{2, 24} = 4,780$, $p = 0,018$) als auch beim *Relearning* ($F_{2, 24} = 5,750$, $p = 0,009$). Im Post-hoc Test für das Training zeigte sich, dass die Versuchstiere nach einer Injektion von 12,5 mg/kg FP signifikant häufiger das Teilkompartiment wechselten, als die Versuchstiere mit der höheren Dosis ($p = 0,025$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (FP 12,5 mg/kg: $p = 0,071$, FP 25 mg/kg: $p = 1,000$). Während des *Relearnings* wechselten die Mäuse mit einer Injektion von 25 mg/kg KG FP das Teilkompartiment signifikant häufiger als die Kontrollgruppe ($p = 0,008$). Da in keiner Versuchsgruppe Zwischenaktivitäten unter dem Kontrollniveau gemessen wurden, können sedierende Effekte des Extraktes als Einflussfaktor ausgeschlossen werden.

Dieser Versuchsansatz zeigt, dass FP nicht mit der Acquisition der bedingten Vermeidungsreaktion interagiert.

FP vor dem Training

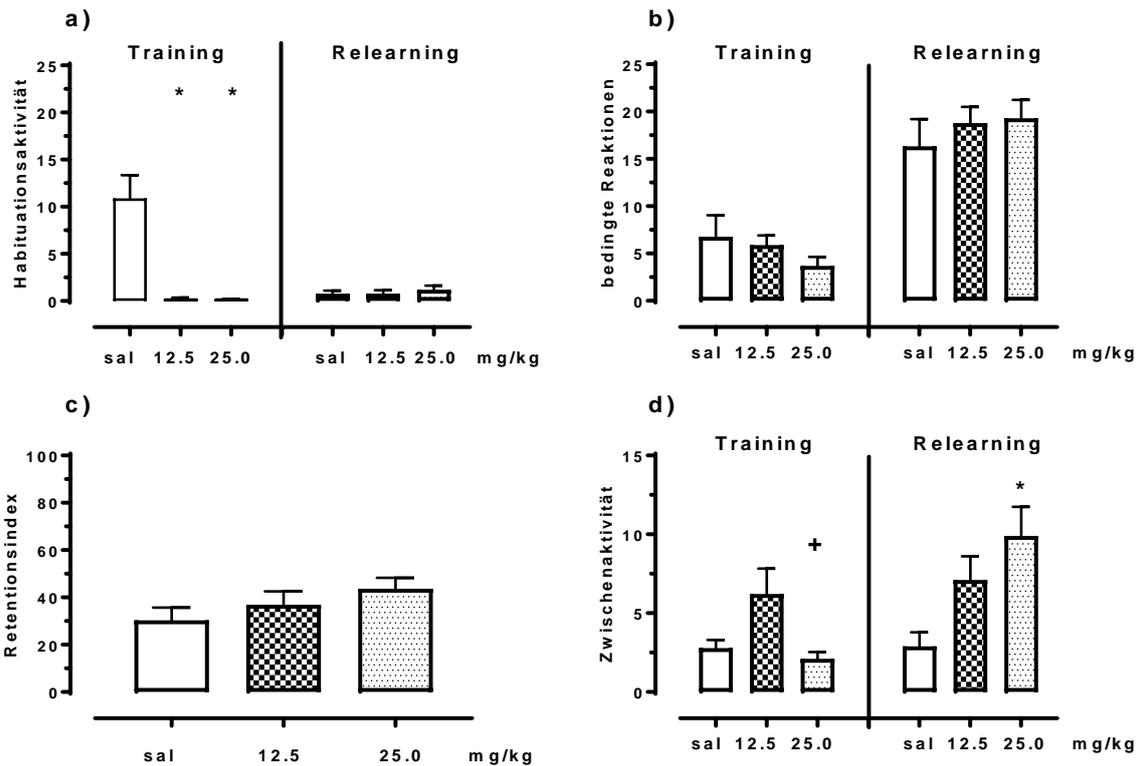


Abb. 5: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf das Erlernen einer bedingten Reaktion bei C57Bl/6J Mäusen in der Shuttle-Box. Applikation vor dem Training. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 9 Tiere pro Versuchsgruppe a) Anzahl der Wechsel zwischen den Teilkompartimenten in der Habituation vor dem Training (5 min) und vor dem *Relearning* (1 min). b) Anzahl der bedingten Reaktionen während des Trainings und *Relearnings*. c) Wert des Retentionsindex. d) Anzahl der Zwischenaktivitäten während des Trainings und *Relearnings*. * p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe. + p < 0,05 im Vergleich zur FP 12,5 mg/kg Gruppe.

3.2.2 Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Konsolidierung einer bedingten Vermeidungsreaktion

Zur Charakterisierung des Einflusses von FP auf die Konsolidierung erfolgte die Injektion direkt nach dem Training und 24 h wurde das *Relearning* ohne Substanzapplikation durchgeführt.

Habituationsaktivität

Wie in Abb. 6a dargestellt, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Habituationsaktivitäten der Versuchsgruppen vor dem Training ($F_{2,21} = 0,416$, $p = 0,665$). Auch die Habituationsaktivitäten vor dem *Relearning* (1 min) unterschieden sich zwischen den Versuchsgruppen nicht signifikant ($F_{2,21} = 1,289$, $p = 0,296$).

Bedingte Reaktionen

Die Anzahl an bedingten Reaktionen der drei Versuchsgruppen unterschied sich in diesem Versuchsansatz nicht signifikant (Abb. 6b). Beim Training ($F_{2,21} = 0,029$, $p = 0,971$) und beim *Relearning* ($F_{2,21} = 0,170$, $p = 0,845$) konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Retentionsindex

In Abb. 6c ist zu sehen, dass zwischen den RIs der Versuchsgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($F_{2,21} = 0,100$, $p = 0,906$).

Zwischenaktivität

Bei der Anzahl der Zwischenaktivitäten ließen sich weder beim Training ($F_{2,21} = 0,481$, $p = 0,625$), noch beim *Relearning* ($F_{2,21} = 0,774$, $p = 0,474$) signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen feststellen.

Das Ergebnis dieses Versuchsansatzes zeigt, dass FP nicht mit der Konsolidierung der bedingten Vermeidungsreaktion interagiert.

FP nach dem Training

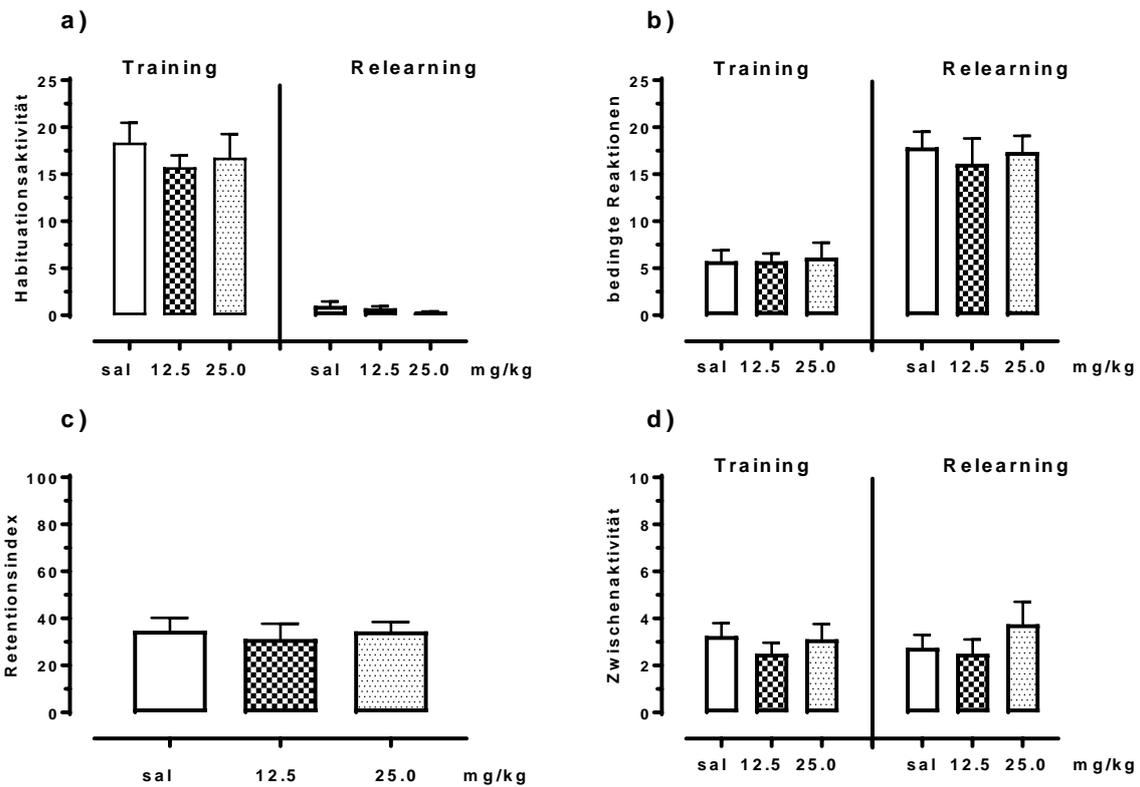


Abb. 6: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf das Erlernen einer bedingten Reaktion bei C57Bl/6J Mäusen in der Shuttle-Box. Applikation nach dem Training. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 8 Tiere pro Versuchsgruppe. a) Anzahl der Wechsel zwischen den Teilkompartimenten in der Habituation vor dem Training (5 min) und vor dem Relearning (1 min). b) Anzahl der bedingten Reaktionen während des Trainings und Relearnings. c) Wert des Retentionsindex. d) Anzahl der Zwischenaktivitäten während des Trainings und Relearnings.

3.2.3 Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Abrufbarkeit einer bedingten Vermeidungsreaktion

In diesem Versuchsansatz wurden die Tiere ohne Injektion trainiert und absolvierten das Relearning 24 h später. 30 min vor dem Relearning wurden den Versuchstieren die Substanzen injiziert.

Habituationsaktivität

Während der Habituation beim Training (5 min) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen festgestellt werden ($F_{2,32} = 3,915$, $p = 0,030$). In Abb. 7a ist zu sehen, dass die Versuchsgruppe mit einer Applikation von FP 25 mg/kg signifikant häufiger das Teilkompartiment während der Habituationszeit wechselte, als die Kontrollgruppe ($p =$

0,026). Zwischen der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe mit FP 12,5 mg/kg bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,686$). Während der Habituation (1 min) des *Relearnings* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Versuchsgruppen ($F_{2, 32} = 9,012$, $p = 0,788$).

Bedingte Reaktionen

Wie in Abb. 7b dargestellt, zeigten sich im Training keine signifikanten Unterschiede zwischen den bedingten Reaktionen der Versuchsgruppen ($F_{2, 32} = 0,049$, $p = 0,952$). Während des *Relearnings* unterschieden sich die bedingten Reaktionen der Versuchsgruppen signifikant ($F_{2, 32} = 9,012$, $p < 0,001$). Bei der Versuchsgruppe mit der Applikation von FP 25 mg/kg wurden signifikant weniger bedingte Reaktionen registriert, als im Vergleich zu den beiden übrigen Versuchsgruppen (sal: $p < 0,001$, FP 12,5 mg/kg: $p = 0,014$). Zwischen der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,750$).

Retentionsindex

Zwischen den RIs der drei Versuchsgruppen bestanden signifikante Unterschiede ($F_{2, 32} = 16,458$, $p < 0,001$), wie in Abb. 7c dargestellt. Die Versuchstiere mit einer Injektion von FP 25 mg/kg wiesen einen signifikant niedrigeren RI als die Tiere der beiden übrigen Versuchsgruppen auf (sal: $p < 0,001$, FP 12,5 mg/kg: $p < 0,001$). Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit FP 12,5 mg/kg zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der RIs ($p = 0,739$).

Zwischenaktivität

Die Zwischenaktivitäten der Versuchsgruppen wiesen beim Training keinen signifikanten Unterschied auf ($F_{2, 32} = 1,930$, $p = 0,162$). Auch während des *Relearnings* konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ($F_{2, 32} = 0,691$, $p = 0,508$).

In diesem Versuch konnte gezeigt werden, dass FP die Abrufbarkeit der bedingten Vermeidungsreaktion beeinträchtigt.

FP vor dem Relearning

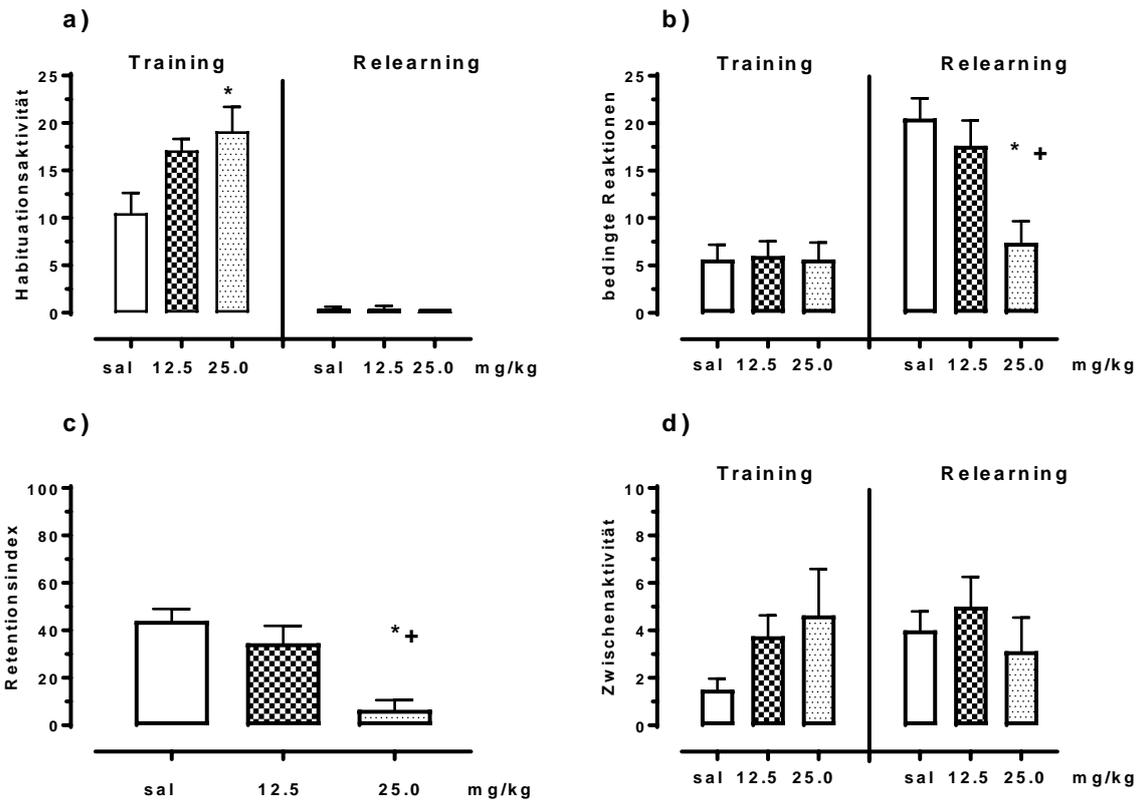


Abb. 7: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf das Erlernen einer bedingten Reaktion bei C57Bl/6J Mäusen in der Shuttle-Box. Applikation vor dem Relearning. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 8 Tiere pro Versuchsgruppe. a) Anzahl der Wechsel zwischen den Teilkompartimenten in der Habituation vor dem Training (5 min) und vor dem Relearning (1 min). b) Anzahl der bedingten Reaktionen während des Trainings und Relearnings. c) Wert des Retentionsindex. d) Anzahl der Zwischenaktivitäten während des Trainings und Relearnings. * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe. + $p < 0,05$ im Vergleich zur FP 12,5 mg/kg Gruppe.

3.3 Object Recognition

Bei der *Object Recognition* sollten Einflüsse von FP in den Dosen von 12,5 und 25 mg/kg auf die Prozesse der Gedächtnisbildung und –speicherung bei CD-1 Mäusen getestet werden.

3.3.1 Gesamtaktivität

Habituation

Die Gesamtaktivitäten der drei Versuchsgruppen unterschieden sich während der Habituation (1. Tag) nicht signifikant voneinander ($F_{2,34} = 0,085$, $p = 0,919$).

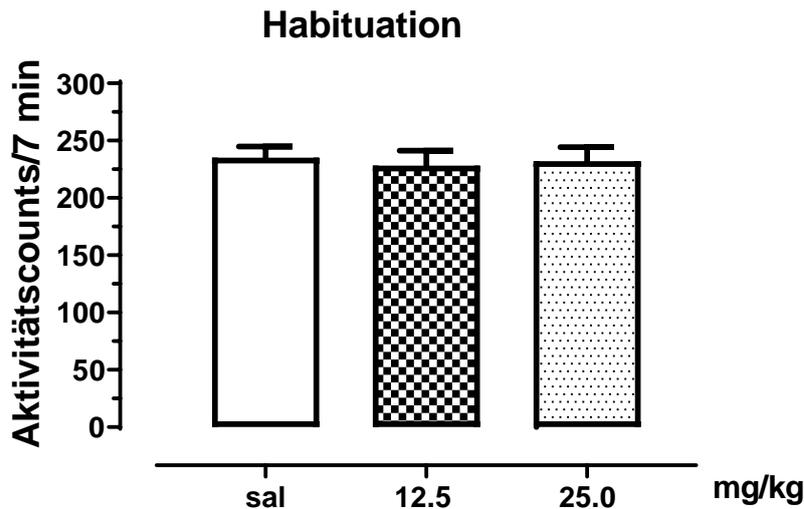


Abb. 8: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Habituation. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 12 bis 13 Tiere pro Versuchsgruppe.

Trainingsphase

In der Trainingsphase (2. Tag) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen festgestellt werden ($F_{2, 34} = 3,865$, $p = 0,030$). Wie in Abb. 9 dargestellt, wurden signifikant mehr *Aktivitätscounts* bei der Kontrollgruppe als im Vergleich zur FP 25 mg/kg Gruppe registriert ($p = 0,029$). Die Gesamtaktivität der Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg unterschied sich von der Kontrollgruppe ($p = 1,00$), sowie von der Versuchsgruppe mit einer Injektion von FP 25 mg/kg ($p = 0,210$) nicht signifikant.



Abb. 9: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Trainingsphase. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 12 bis 13 Tiere pro Versuchsgruppe. * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Testphase

Während der Testphase (3. Tag) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den *Aktivitätscounts* der Versuchsgruppen festgestellt werden ($F_{2,34} = 0,493$, $p = 0,615$).

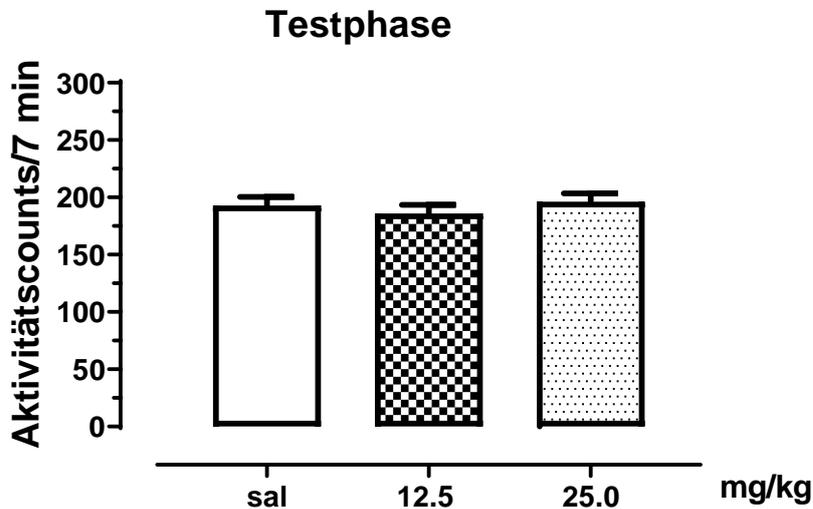


Abb. 10: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Testphase. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 12 bis 13 Tiere pro Versuchsgruppe.

3.3.2 Gesamtkontaktzeit

Trainingsphase

Wie in Abb. 11 dargestellt, unterschieden sich die Gesamtkontaktzeiten der Versuchsgruppen während der Trainingsphase signifikant voneinander ($F_{2,34} = 7,885$, $p = 0,002$). Der Post-hoc-Test zeigte, dass die Versuchstiere der Kontrollgruppe signifikant länger mit den Objekten interagierten als die Versuchsgruppe FP 25 mg/kg ($p < 0,001$). Die Versuchsgruppe FP 12,5 mg/kg zeigte zu den beiden übrigen Versuchsgruppen keine Signifikanz bei der Gesamtkontaktzeit (sal: $p = 0,228$, FP 25 mg/kg: $p = 0,101$).

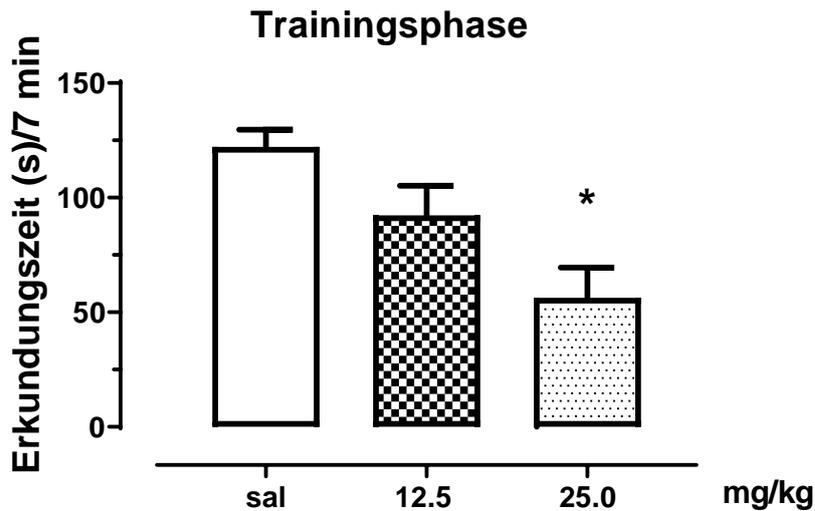


Abb. 11: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Erkundungszeit im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Trainingsphase. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 12 bis 13 Tiere pro Versuchsgruppe. * p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Testphase

Die Gesamtkontaktzeiten der Versuchsgruppen unterschieden sich während der Testphase nicht signifikant voneinander ($F_{2,34} = 0,800$, p = 0,458).

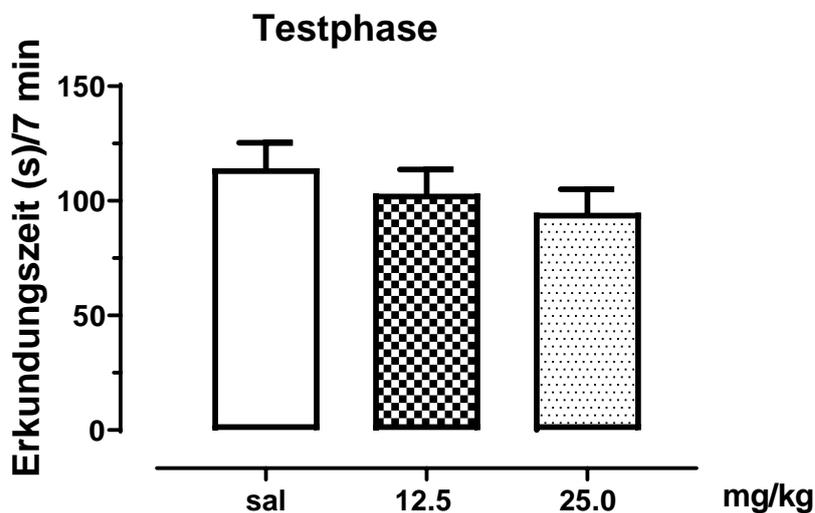


Abb. 12: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Erkundungszeit im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Testphase. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 12 bis 13 Tiere pro Versuchsgruppe.

3.3.3 Recognition Index

Wie in Abb. 12 zu sehen ist, zeigte der RX der Versuchsgruppen in diesem Versuch keinen signifikanten Unterschied ($F_{2,34} = 0,736$, $p = 0,486$).

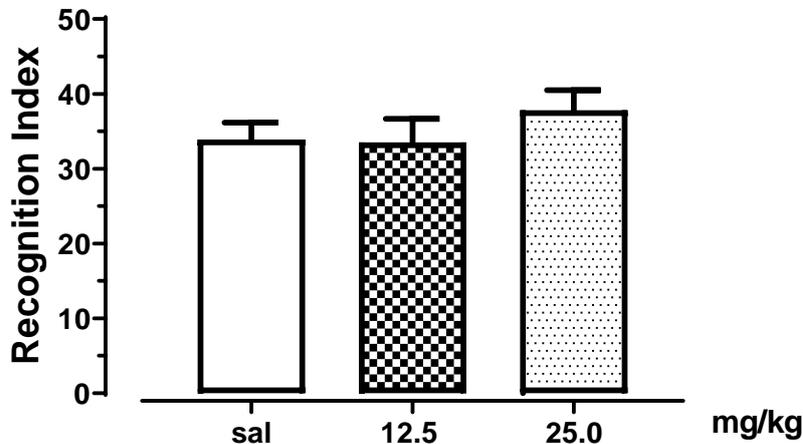


Abb. 13: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die *Object Recognition* bei CD-1 Mäusen. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. n = 12 bis 13 Tiere pro Versuchsgruppe.

In den hier verwendeten Verhaltenstests wird der Substanzeeinfluss auf Lern- und Gedächtnisleistungen über motorische Funktionen erfasst. Die Voraussetzung dafür ist, dass die Prüfsubstanzen die motorische Aktivität selbst nur unerheblich senken. Da aber die Tiere nach Applikation von 25 mg/kg FP eine deutliche Reduzierung der motorischen Aktivität zeigten, sind die Ergebnisse nicht zu interpretieren. Deshalb wurde aus ethischen Gründen ein weiterführender Versuchsansatz nicht durchgeführt.

3.4 Einfluss von Amphetamin auf die lokomotorische Aktivität und Körperkerntemperatur

Bei dem Versuch wurde der Einfluss von Amp im Vergleich zu sal auf die Wirkung von FP bei CD-1 Mäusen auf die Gesamtaktivität im *ActiMot System* und der KKT getestet.

Gesamtaktivität

Wie in Abb. 14 dargestellt, konnten bei den Gesamtaktivitäten der Versuchsgruppen signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Zweiweg-ANOVA mit den Faktoren Vorbehandlung (sal und FP), sowie Behandlung (sal und Amp) ergeben einen signifikanten Effekt der Vorbehandlung ($F_{1,33} = 40,337$, $p < 0,001$), einen signifikanten Effekt der Behandlung ($F_{1,33} = 8,752$, $p = 0,006$) und keine signifikante Vorbehandlung x Behandlung-

Interaktion ($F_{1,33} = 0,111$, $p = 0,741$). Mit der nachfolgenden ANOVA konnten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden ($F_{3,33} = 14,380$, $p < 0,001$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die Aktivität der Gruppe nach Amphetamin erhöht ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu ist die Aktivität der Tiere nach FP signifikant reduziert ($p < 0,001$). In Kombination mit FP wurde dieser Effekt aufgehoben. Tiere, denen Amp/FP injiziert wurde, erreichten eine höhere Aktivität als die Kontrollgruppe und die Tiere, die mit sal/FP behandelt wurden ($p < 0,001$). Die aktivitätsmindernde Wirkung wurde vollständig antagonisiert. Aufgrund des Eigeneffekts des Amp kann der Wirkungsmechanismus nicht eindeutig bestimmt werden.

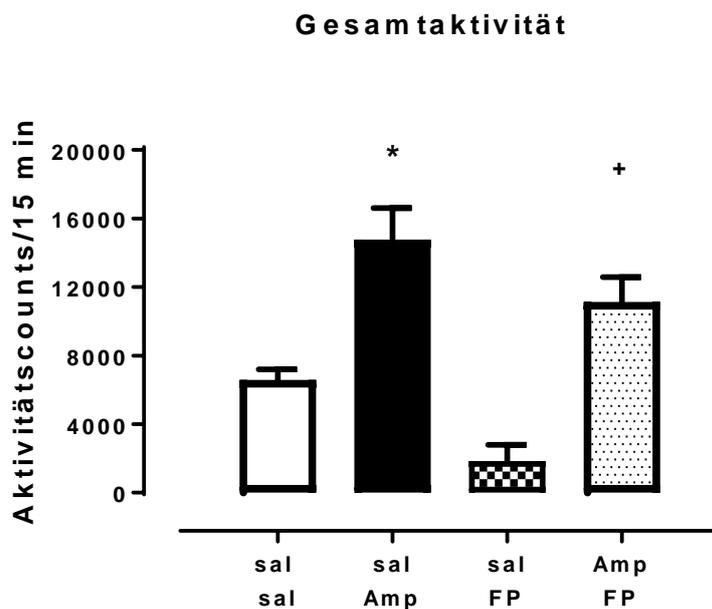


Abb. 14: Einfluss von Amphetamin auf die Wirkung von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamaktivität von CD-1 Mäusen. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. Amp = Amphetamin. FP = *Ficus platyphylla*-Extrakt. $n = 8$ bis 10 Tiere pro Versuchsgruppe. * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe und sal/FP. + $p < 0,05$ im Vergleich zu sal/FP.

Körperkerntemperatur

Die Zweifweg-ANOVA mit den Faktoren Vorbehandlung (sal und FP), sowie Behandlung (sal und Amp) ergeben einen signifikanten Effekt der Vorbehandlung ($F_{1,33} = 12,33$, $p = 0,001$), einen signifikanten Effekt der Behandlung ($F_{1,33} = 38,933$, $p < 0,001$) und eine signifikante Vorbehandlung x Behandlung-Interaktion ($F_{1,33} = 5,867$, $p = 0,021$). Mit der nachfolgenden ANOVA konnten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden.

Wie in Abb. 15 dargestellt ist, konnten signifikante Unterschiede in der KKT zwischen den vier Versuchsgruppen festgestellt werden ($F_{3,33} = 11,500$, $p < 0,001$). Der FP erzeugte eine signifikante Hypothermie ($p < 0,001$).

Amp allein hat keinen Einfluss auf die KKT ($p = 1,000$). In Kombination mit FP antagonisiert Amp die Hypothermie. Zwischen der sal/sal-Kontrollgruppe und der Amp/FP-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der KKT ($p = 0,160$). Dieser Effekt kann als Dopaminantagonismus interpretiert werden.

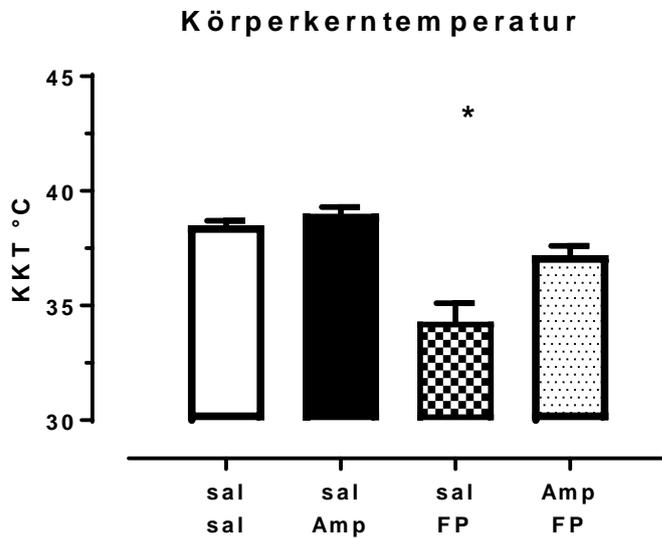


Abb. 15: Einfluss von Amphetamin auf die Wirkung von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Körperkerntemperatur bei CD-1 Mäusen. Mittelwert \pm SEM. sal = isotonische Kochsalzlösung. Amp = Amphetamin. FP = *Ficus platyphylla*-Extrakt. $n = 8$ bis 10 Tiere pro Versuchsgruppe * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe, sal/Amp und sal/FP.

4 Diskussion

Neuroleptika werden bei der Behandlung von Schizophrenien eingesetzt mit dem Ziel, die Frequenz und die Stärke psychotischer Exacerbationen zu reduzieren, Symptome zu lindern, einen *Relapse* zu vermeiden, sowie zur Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten. 1950 kam das zu den Phenothiazinen gehörende Chlorpromazin als erstes Neuroleptikum in die Klinik. Gegenwärtig werden weltweit 65 Substanzen zur Behandlung von Schizophrenien angewandt, die in zwei Gruppen eingeteilt werden: typische (klassische) oder Neuroleptika der 1. Generation und atypische oder Neuroleptika der 2. Generation (Bruijnzeel et al. 2014). Die beiden Gruppen unterscheiden sich im Wirkungsmechanismus. Charakteristisch für die typischen Neuroleptika ist deren antagonistische Wirkung am zentralen postsynaptischen D2-Rezeptor. Die daraus resultierende Hemmung mesolimbischer Bahnen erklärt Teilaspekte der neuroleptischen Wirkung (Bauer und Machleidt 2004), welche vorwiegend die positive Symptomatik der Schizophrenie therapiert (Pickar et al. 1990). Atypische Neuroleptika weisen neben der antagonistischen Wirkung an D2-Rezeptoren eine ausgeprägte antagonistische Wirkung an Serotonin-Rezeptoren des Typs 5-HT_{2A}, sowie antagonistische Wirkungen an zentralen D4-, cholinergen, adrenergen und histaminergen Rezeptoren auf. Die Behandlung mit atypischen Neuroleptika hat den Vorteil, auch die negative Symptomatik und kognitiven Defizite im Rahmen der Schizophrenie zu verbessern (Salimi et al. 2009).

Bei allen bisher entwickelten Neuroleptika ist ein Effekt immanent. Unabhängig von der Klassifikation unterdrücken sie selektiv die konditionierte Vermeidungsreaktion (Arnt 1982; Wadenberg und Hicks 1999). Folgerichtig werden Tests, die auf einer konditionierten Vermeidungsreaktion basieren, als prädiktive und zuverlässige *Assays* zur Charakterisierung potenzieller Neuroleptika betrachtet (Wadenberg und Hicks 1999).

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass elektrolytische (Fantin und Bottecchia 1984) oder 6-Hydroxydopamin-induzierte Läsionen (Swerdlow und Koob 1984) im Nucleus accumbens oder die bilaterale 6-Hydroxydopamin-Läsion dopaminerger nigrostriataler Projektionen (Zis et al. 1974) den Erwerb der konditionierten Vermeidungsreaktion beeinträchtigen. Diese Befunde stützen die Annahme, dass die konditionierte Vermeidungsreaktion von intakten dopaminergen mesocorticalen und nigrostriatalen neuronalen Schaltkreisen abhängig ist (Mogenson et al. 1980). Die Rolle der Nucleus accumbens-*shell*-Region wurde von Wadenberg und Hicks (1999) nachgewiesen.

Potenziell neuroleptische Effekte von FP wurden durch den Einfluss auf die Extinktion der bedingten Vermeidungsreaktion im Stabsprungtest, der als Einweg-aktive Vermeidungsreaktion klassifiziert wird, nachgewiesen (Chindo et al. 2015). Des Weiteren konnten die durch Apomorphin induzierten Schizophrenie-ähnlichen Verhaltensauffälligkeiten, wie ein Defizit in der Präpulsinhibition und eine Hyperaktivität, durch die Applikation von FP oder Clozapin antagonisiert werden (Chindo et al. 2015). Zudem

zeigte sich in einem *in vitro* Versuch eine potente Inhibition der Cyclooxygenase COX-2 durch FP (Chindo et al. 2016). Es wird angenommen, dass inflammatorische Prozesse in der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen wie Schizophrenien und Depression involviert sind (Anderson et al. 2013; Borovcanin et al. 2017; Frick et al. 2013; Jeon und Kim 2017; Lu et al. 2017; Müller 2010, 2018; Woelfer et al. 2018). Tierexperimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass COX 2-Inhibitoren im Vergleich zur Placebobehandlung sich therapeutisch positiv auf die Schizophrenien auswirken (Müller und Schwarz 2008).

Die Ergebnisse aus den bisherigen verhaltenspharmakologischen und biochemischen Untersuchungen implizieren, dass FP Neuroleptika-ähnliche Effekte aufweist. Zur weiteren Charakterisierung des Extrakts wurde FP in der *Shuttle-Box*, die als *two-way active avoidance response* klassifiziert wird, geprüft. Zum Vergleich wurde der Extrakt im *Object Recognition* Test geprüft. Die neuronale Verschaltung, die beiden Tests zugrunde liegt, ist ähnlich. Nelson et al. (2010) haben gezeigt, dass dopaminerge Projektionen im Nucleus accumbens (*core* und *shell*) bei der Objekt-bezogenen Gedächtnisbildung von Bedeutung sind. Die Autoren postulierten, dass der Test *Object Recognition* die gleiche prädiktive Validität aufweist wie Tests, die auf einer *active avoidance* beruhen.

Lern- und Gedächtnisleistungen können in tierexperimentellen Untersuchungen nur über motorische Reaktionen detektiert werden. Deshalb wurden zuerst Dosis-Wirkungs-Kurven erstellt, um den Einfluss von FP auf die lokomotorische Aktivität zu ermitteln und geeignete Dosen für die nachfolgenden Lernversuche zu finden.

Mit dem *ActiMot System* wurden die Gesamtaktivitäten der weiblichen C57BL/6J-Mäuse und der männlichen CD1-Mäuse quantifiziert und anschließend die KKT gemessen. Das *ActiMot System* mit Infrarot-Lichtschränken wird regelmäßig zur Registrierung der Aktivität von Versuchstieren genutzt (Murbach et al. 2014). Bereits bei Wistar-Ratten und bei männlichen SWISS Albino Mäusen wurden dosisabhängige reduzierte lokomotorische Aktivitäten unter dem Einfluss von FP beschrieben (Chindo et al. 2014; 2015). Die Gesamtaktivität der CD-1 Mäuse zeigte auch in dieser Arbeit einen signifikanten Unterschied zwischen der Versuchsgruppe FP 25 mg/kg und der Kontrollgruppe (Abb. 1), was auf eine verminderte lokomotorische Aktivität und sedative Eigenschaften schließen lässt. Sedative Eigenschaften werden von endogenen Neurotransmittern wie Dopamin, Norepinephrin, Acetylcholin, Histamin, GABA und Neuropeptiden im zentralen Nervensystem gesteuert (Amos et al. 2004). Klinisch verwendete Neuroleptika wie Clozapin oder Haloperidol weisen auch eine dosisabhängige Verringerung der Lokomotion auf (Chindo et al. 2015; Wiley 2008). Der sedative Effekt trat gleichermaßen bei weiblichen C57BL/6J- und männlichen CD1-Mäusen auf (Abb. 9 und 11). Stammes- und geschlechtsspezifische Unterschiede können deshalb für die Interpretation unserer Versuchsergebnisse unberücksichtigt bleiben.

Nach der Quantifizierung der lokomotorischen Aktivität wurde die KKT der Tiere gemessen. Unabhängig vom Stamm wurde eine dosisabhängige Hypothermie festgestellt (Abb. 2 und 4),

allerdings trat dieser Effekt bei CD-1 Mäusen ausgeprägter auf. Die Hypothermie ist ein Nebeneffekt klassischer und atypischer Neuroleptika (Kreuzer et al. 2012; Tarahovsky et al. 2017). Die der Hypothermie zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird vermutet, dass ein komplexes System dopaminergischer Regulationsmechanismen im ventralen Hypothalamus und die damit in Verbindung stehende Thermoregulation der Vasomotorik von Hautgefäßen ursächlich für die Hypothermie unter Neuroleptika sind (Kreuzer et al. 2012; Barros et al. 2004). Neben dopaminergen können serotonerge Mechanismen in die Hypothermie involviert sein. Eine Rolle spielt dabei die Interaktion von 5-HT_{1a}- und 5-HT₃-Rezeptoren (Naumenko et al. 2009). Stammesspezifische Unterschiede in der Ausprägung der Hypothermie werden mit Veränderungen in dieser Interaktion in Verbindung gebracht (Naumenko et al. 2009). Es bleibt zu klären, ob diese Interaktionen auch für den von uns gefundenen Unterschied ursächlich verantwortlich sind. Ein weiterer Faktor könnte die Fellfarbe sein. Albinotische Tiere (CD-1) absorbieren weniger Wärme als dunkel (C57Bl/6J) gefärbte Tiere.

Mithilfe des *Shuttle-Box* Versuches wurde der Einfluss von FP auf die Prozesse der Gedächtnisbildung, –speicherung und –abrufbarkeit bei weiblichen C57Bl/6J-Mäusen weiter analysiert.

Durch die Anzahl der bedingten Reaktionen während des Trainings und anschließenden *Relearnings* können Rückschlüsse auf Prozesse der Informationsaufnahme und –speicherung, sowie der Abrufbarkeit gespeicherter Informationen gezogen werden. Je größer die positive Differenz der bedingten Reaktionen zwischen dem Training und *Relearning*, desto größer ist der Lerneffekt, was sich, wie unter 2.3.3 beschrieben, im RI widerspiegelt. Im Umkehrschluss spiegelt sich ein verminderter Lerneffekt oder einer Störung der Abrufbarkeit in einem verminderten RI wider. Dabei muss ein möglicher Einfluss der Testsubstanz auf die motorische Aktivität der Versuchstiere berücksichtigt werden. Die Vermeidungsreaktion beinhaltet immer eine motorische Reaktion. Substanzen, die die Motorik stimulieren, erhöhen die Anzahl von Vermeidungsreaktionen (Aguilar et al. 1998; Vinader-Caerols et al. 1996). Andererseits können Substanzen, die die motorische Aktivität inhibieren oder Katalepsie auslösen, die bedingte Vermeidungsreaktionen hemmen (Aguilar et al. 2000). Die damit verbundenen Änderungen im RI spiegeln dabei keine Einflüsse auf Prozesse der Informationsverarbeitung und -speicherung wider. Es wurde gezeigt, dass FP (Chindo et al. 2014), wie auch Neuroleptika (Kline et al. 1998), einen hemmenden Einfluss auf die Lokomotion hat und auf diese Weise den indikativen Wert beeinflussen kann. Für unsere Versuche wurde FP in Dosen von 12,5 und 25 mg/kg verwendet. Mit den Versuchen im *ActiMot System* wurde festgestellt, dass die Dosis von 25 mg/kg die lokomotorische Aktivität hemmt (Abb. 3). Um den Einfluss der Substanz auf die motorische Aktivität in der *Shuttle-Box* zu quantifizieren, wurden die Zwischenaktivitäten der Versuchsgruppen gemessen.

In keinem der drei Versuchsansätze war die Zwischenaktivität geringer als in den dazugehörigen Kontrollgruppen (Abb. 5, 6 und 7). Im Versuchsansatz, in dem der Einfluss

von FP auf die *Acquisition* untersucht wurde, waren die Zwischenaktivität der Versuchsgruppe mit 12,5 mg/kg FP im Training und in der Versuchsgruppe mit 25 mg/kg im *Relearning* erhöht (Abb. 5d). Die RIs weisen aber keine Unterschiede auf. Daraus wird geschlussfolgert, dass sedierende Effekte, wie sie im *ActiMot System* gemessen wurden, hier ohne wesentliche Bedeutung sind. Die während des Trainings und *Relearnings* verabreichten Fußreize, deren Stärke unterhalb der Vokalisationsschwelle lag, haben der offensichtlich sedierenden Wirkung entgegengewirkt.

In dem Versuchsansatz, in dem der Einfluss von FP auf die *Acquisition* der bedingten Vermeidungsreaktion untersucht wurde, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Habituationsaktivitäten der beiden Versuchsgruppen und der Kontrollgruppe während des Trainings festgestellt werden (Abb. 5a). Diese Signifikanz deutet erneut auf die verminderte Lokomotion der Versuchstiere unter dem Einfluss von FP hin. Bezüglich der Anzahl der Fehlläufe unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant, was belegt, dass die instrumentelle Reaktion nicht beeinflusst wurde. Das lässt sich über die motivationale Wirkung des Fußreizes erklären. Die Anzahl bedingter Reaktionen aller Behandlungsgruppen wiesen weder beim Training noch beim *Relearning* einen signifikanten Unterschied auf (Abb. 5b). Somit ergab auch die Berechnung der RIs der Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 5c). Anhand dieser Ergebnisse kann ein Einfluss von FP auf die *Acquisition* einer bedingten Vermeidungsreaktion in der *Shuttle-Box* nicht nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung des Einflusses von FP auf die Konsolidierung der bedingten Vermeidungsreaktion konnte in keinem Parameter der Versuchsgruppen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Abb. 6). Die Schlussfolgerung ist, dass FP auch auf die Konsolidierung keinen signifikanten Einfluss hat. Dieses Ergebnis muss aber nicht im Widerspruch zu den Untersuchungen (Antonio et al. 2016; Neill et al. 2016; Rogó  2013; Rogó  und Kamińska 2016; Wetchateng und Piyabhan 2015) stehen, die gezeigt hatten, dass durch Neuroleptika auch die Konsolidierung der bedingten Vermeidungsreaktion beeinträchtigt werden kann. Verschiedene Autoren haben gezeigt, dass die unterschiedlichen Neuroleptika keine hemmenden oder fördernden Effekte auf Lern- und Gedächtnisfunktionen ausüben (Antonio et al. 2016; Hou et al. 2006; Sara 1986; Chugh et al. 1991).

Interessanterweise konnte mit dem Versuchsansatz zur Aufklärung des Einflusses von FP auf die Abrufbarkeit der bedingten Vermeidungsreaktion ein signifikanter Unterschied in der Anzahl bedingter Reaktionen zwischen der Versuchsgruppe FP 25 mg/kg und den beiden übrigen Gruppen im *Relearning* nachgewiesen werden (Abb. 7b). Folgerichtig konnte auch in den RIs ein signifikanter Unterschied zu der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe 12,5 mg/kg gezeigt werden (Abb. 7c). Da die Zwischenaktivitäten und die Habituationsaktivitäten keine signifikanten Unterschiede während des *Relearnings* zeigten (Abb. 7), kann eine verminderte Abrufbarkeit durch den Einfluss von FP postuliert werden (Sutter et al. 2019). Im Zusammenhang mit bereits publizierten FP-Wirkungen in anderen Tests, die Neuroleptika-ähnliche Wirkungen detektieren (Abrufbarkeit der stabil ausgearbeiteten bedingten Vermeidungsreaktion im *one-way active avoidance*, der Normalisierung von mit dem Dopaminagonisten Apomorphin ausgelentkten Verhaltensreaktionen, sowie der

Amphetamin-induzierten Katalepsie in Mäusen) ergibt sich hieraus eine starke Evidenz für eine potenzielle neuroleptische Wirkung des Extrakts.

Der Mechanismus, auf dem die Inhibition der konditionierten Vermeidungsreaktion durch Neuroleptika basiert, ist nicht geklärt (Sun et al. 2016). Der Erwerb von konditionierten Reaktionen ist unter anderem von intakten dopaminergen, mesocorticalen und nigrostriatalen neuronalen Schaltkreisen und somit auch vom Nucleus accumbens abhängig (Zis et al. 1974; Wadenberg und Hicks 1999; Mogenson et al. 1980). Wadenberg et al. (2001) postulierten, dass eine 50%ige Hemmung der D2-Rezeptoren im ventralen Striatum die Voraussetzung für die Beeinflussung der konditionierten Vermeidungsreaktion ist. Klassischen und atypischen Neuroleptika ist eine dopaminantagonistische Wirkung immanent, was deren Effekt in diesen Tests hinreichend erklärt. Interessant wäre zu wissen, welchen Einfluss das Neuroleptikum Aripiprazol auf die Abrufbarkeit der bedingten Reaktion hat. Aripiprazol ist ein Partialagonist an D2-Rezeptoren und wird für die Behandlung der Positiv- wie auch Negativsymptomatik der Schizophrenie genutzt (Keck und McElroy 2003). Da Aripiprazol anders als die typischen und atypischen Neuroleptika nicht als D2-Rezeptor Antagonist wirkt, wird die Substanz einer neuen Gruppe von Neuroleptika zugeordnet (Lieberman 2004). Weder in der Literatur noch beim Hersteller ließen sich relevante Informationen finden.

Für FP sollte aufgrund der nachgewiesenen Effekte im *Shuttle-Box*-Versuch auch eine antagonistische Wirkung an D2-Rezeptoren nachweisbar sein. In einer Pilotstudie konnte jedoch keine Affinität für hippocampale D1- und D2-Rezeptoren nachgewiesen werden (Chindo et al. 2015).

In genetischen (Cui et al. 2016; Vaisburd et al. 2015) und pharmakologischen (Antonio et al. 2016; Neill et al. 2016; Rogóź 2013; Rogóź und Kamińska 2016; Wetchateng und Piyabhan 2015) Schizophreniemodellen konnten eine Beeinträchtigung der *Object Recognition* sowie ein restaurativer Effekt von klassischen und atypischen Neuroleptika nachgewiesen werden. Rajagopal et al. (2014) vermuteten, dass dieser Test auch für das Screening potenzieller Neuroleptika geeignet ist. Für die *Object Recognition* sind neuronale Schaltkreise im Nucleus accumbens, besonders in der *core*-Region, von Bedeutung (Nelson et al. 2010). Aufgrund der Übereinstimmungen der involvierten neuronalen Schaltkreise bietet sich ein Vergleich der Ergebnisse der Lernversuche in der *Shuttle-Box* und *Object Recognition* an, um die prädiktive Validität der *Object Recognition* als Screening für potenzielle Neuroleptika zu überprüfen.

Für ein valides Ergebnis der *Object Recognition* muss das Versuchstier das Versuchsfeld und die Objekte ohne einen unbedingten Reiz erkunden. Hierfür ist eine ausreichende lokomotorische Aktivität des Versuchstieres nötig. Im Gegensatz zum *Object Recognition* appliziert das *Shuttle-Box System* einen uR, welcher abhängig von seiner Intensität und Frequenz ein wichtiger Faktor des Lernerfolges ist (Katzev und Balch 1974; Ramirez et al. 2015; Hughes und Bardo 1981). Der uR wirkt durch eine Stimulation der Amygdala und somit

als negative Verstärkung (Moscarello und LeDoux 2014). Reize mit einer mittleren Intensität erhöhen den Lernerfolg, während Reize mit zu geringen oder zu hoher Intensität das Gegenteil bewirken (Morris und Bouton 2006). Die negative Verstärkung wirkt einem sedierenden Effekt und einer reduzierten Lokomotion entgegen. Das spiegeln auch die Anzahl der Kompartimentwechsel in den *Shuttle-Box* Versuchen wider. Während der Habituation sind signifikante Aktivitätsminderungen durch FP ersichtlich (Abb. 5, 6, 7). Im Gegensatz dazu ist die Anzahl der Zwischenwechsel in keinem der drei Versuchsansätze bei keiner FP-Dosierung geringer als in der dazugehörigen Kontrollgruppe. Der kompensatorische Effekt der negativen Verstärkung fehlt in dem Versuch der *Object Recognition*. Neuroleptika ist der sedierende Effekt und somit auch einer reduzierten Lokomotion eigen (Marchiafava et al. 2018; Stroup und Gray 2018). Die Intensität der Sedierung ist dosisabhängig, jedoch konnte bei FP eine verminderte Lokomotion bei einer Applikation von 25 mg/kg im *ActiMot System* beobachtet werden. Ob die *Object Recognition* unter diesen Umständen für die Evaluation eines potenziell neuroleptischen Effekts geeignet ist, steht somit in Frage.

Bei den Ergebnissen der *Object Recognition* konnten keine signifikanten Unterschiede zu der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Abb. 11 und 12). Da die Prüfungssubstanz die motorische Aktivität der Versuchstiere signifikant reduzierte, sind die Ergebnisse aus diesem Versuchsansatz nicht zu interpretieren. Deshalb wurde, auch aus ethischen Gründen, auf einen weiterführenden Versuchsansatz verzichtet. Unsere Versuchsergebnisse deuten darauf hin, dass die prädiktive Validität der *Object Recognition* in der Testung potenzieller Neuroleptika nach dem hier beschriebenen Protokoll aufgrund der Aktivitätsminderung eingeschränkt ist. Weitere Einschränkungen ergeben sich aus einem stammesspezifischen Verhaltensmuster der verwendeten Versuchstiere wie der in unseren Versuchen festgestellten ausgeprägten Neophobie bei den C57Bl/6J-Tieren.

Als Nebenwirkung vieler Neuroleptika wird eine Hypothermie beschrieben. Die Thermoregulation stellt eine durch biogene Amine in komplexer Weise gesteuerte Körperfunktion dar. Neben Noradrenalin und Serotonin wird Dopamin als bedeutender Neurotransmitter im Hypothalamus angesehen, der die Wärmeregulation steuert (Heslop und Curzon 1999; Hissa et al. 1995; Naumenko et al. 2009; Neves et al. 2008). Experimentelle Befunde belegen die besondere Rolle von D1- und D2-Rezeptoren, wogegen D3- und D4-Rezeptoren für die Wärmeregulation nur von geringer Bedeutung sind (Chaperon et al. 2003).

Zur Aufklärung einer möglichen dopaminergen Komponente der von uns gemessenen Hypothermie wurde der Einfluss von Amp und FP in simultaner Applikation auf die KKT überprüft. Wie in Abb. (15) dargestellt, hatte die verwendete Amphetamindosis per se keinen signifikanten Effekt auf die KKT. Bei simultaner Applikation zeigte sich eine Aufhebung der Hypothermie (Abb. 15). Das belegt, dass die durch FP induzierte Hypothermie einer dopaminergen Regulation unterliegt (Sutter et al. 2019). Dieser Befund

steht in guter Übereinstimmung mit von Chindo et al. (2003; 2015) publizierten Ergebnissen. Die Autoren fanden, dass FP die durch Apomorphin -induzierten Stereotypen und Hyperlokomotion, sowie die durch Apomorphin modifizierte Präpulsinhibition normalisiert. In der verwendeten Dosierung ist Apomorphin ein Agonist an postsynaptischen D1- und D2-Rezeptoren. Resümiert spricht dies für einen Dopaminantagonismus, wie er für klassische und in abgeschwächter Form, für atypische Neuroleptika charakteristisch ist.

Zur Verifizierung dieses Befunds wurde der Einfluss von Amp auf die FP-induzierte Hypolokomotion untersucht (Abb. 14). Es wurde die Dosis verwendet, die keinen Einfluss auf die KKT hatte. Auch hier ist zu erkennen, dass die Hypolokomotion aufgehoben wurde. Allerdings kann diese Aufhebung auch durch einen kompensatorischen Effekt der Hyperlokomotion in den mit Amphetamin-behandelten Tieren erklärt werden. Deshalb bleibt der indikative Wert dieses Befunds spekulativ.

Damit liegen widersprüchlich erscheinende Befunde vor. Zum einen werden pharmakologische Effekte der Dopaminrezeptoragonisten Apomorphin und Amp durch FP antagonisiert, zum anderen konnte bisher keine Affinität für hippocampale D2-Rezeptoren nachgewiesen werden. In einem in vivo-Assay, bei dem in HEK-293-Zellen exprimierte humane rekombinante D_{2S}- und D_{2L}-Rezeptoren verwendet wurden, konnte eine schwache Affinität (K_i 13 μ M bzw. 12 μ M) detektiert werden. Zum Vergleich wurden 7-OH-DPAT und Butaclamol untersucht. Der ermittelte K_i -Wert für 7-OH-DPAT wurde mit 0,61 nM und der für Butaclamol mit 0,47 nM ermittelt (Eurofins Cerep, Celle L'Evescault, France). Dies macht weiterführende Untersuchungen erforderlich. Zurzeit kann nur ein hypothetischer modulierender Effekt an dopaminergen Rezeptoren postuliert werden.

Untersuchungen haben gezeigt, dass glutamaterge Dysregulationen in die Pathogenese der Schizophrenien involviert sind (Coyle 2006; Moghaddam und Javitt 2012). Metabotrope Glutamatrezeptoren können die Aktivität des schizophrenierlevanten Neurotransmissionssystems modulieren und sind deshalb für die Entwicklung neuer Neuroleptika von großem Interesse. Multiple D2-Heterokomplexe (D2-N-Methyl-d-Aspartat und A2A-D2-mGlu5) wurden als funktionelle Verbindung von dopaminergen und glutamatergen Transmissionssystemen diskutiert (Borrito-Escuela et al. 2016). In präklinischen Untersuchungen wurde die Superiorität dieser Modulatoren metabotropen Glutamatrezeptoren gegenüber Neuroleptika, die über dopaminerge oder serotonerge Systeme wirken, nachgewiesen (Maksymetz et al. 2017). Ohne die Subtypen differenzieren zu können, zeigten Chindo et al. (2016), dass FP eine antagonistische Wirkung an metabotropen Glutamatrezeptoren hat. Aus der Literatur ist bekannt, dass mGluR1-Antagonisten die Präpulsinhibition bei DBA/2J-Mäusen verstärken und das allosterische mGluR1- und mGluR5-Antagonisten die durch Amphetamin- oder Metamphetamin-induzierte Hyperaktivität normalisieren (Lesage und Steckler 2010; Nicoletti et al. 2011). Eine weiterführende Analyse der FP – mGluR-Interaktionen sollte angestrebt werden.

Bei dem aus *Ficus platyphylla* gewonnenen Rindenextrakt handelt es sich um ein Naturprodukt und somit um ein Vielstoffgemisch, was sich damit von den chemisch definierten Arzneimitteln unterscheidet. Durch ihre komplexe Zusammensetzung interagieren Phytopharmaka mit multiplen molekularen Zielstrukturen. Dadurch ist ihre Wirkung vielfältig und Nebenwirkungen treten in der Regel abgeschwächer auf (Falch et al. 2013). Die Wirkstoffkombinationen ist der Faktor, der die Phytopharmaka zwar medizinisch schwer steuerbar, aber synthetischen Präparaten gegenüber oft auch überlegen macht (Dietz 1996).

Der Rindenextrakt wird in der traditionellen nigerianischen Volksmedizin als Neuroleptikum genutzt (Audu 1989). Unsere sowie die Ergebnisse nigerianischer Kollegen belegen eine potenziell neuroleptische Wirkung. Weiterhin konnte ein dopaminantagonistischer Effekt, der den Neuroleptika in ihrer antipsychotischen Wirkung eigen ist, nachgewiesen werden. Anhand der Ergebnisse kann vermutet werden, dass es sich bei FP um ein atypisches Neuroleptikum handelt. Amos et al. (2001) geben die intraperitoneale LD₅₀ mit < 2000 mg/kg und die orale LD₅₀ mit < 5000 mg/kg an. Allerdings müssen diese LD₅₀ -Werte kritisch betrachtet werden, da die Auswirkungen der FP-induzierten Hypothermie unter den lokalen klimatischen Bedingungen in Nigeria anders zu bewerten sind.

Für pflanzliche Arzneimittel gelten wie für alle anderen Arzneimittel in gleichem Maße die rechtlichen Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes, in denen detaillierte Anforderungen für die Zulassung als Voraussetzung für ihre Verkehrsfähigkeit festgeschrieben sind. Hauptkriterien für eine Zulassung sind insbesondere die Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die Qualität von Arzneimitteln. Da die vorliegenden Daten jedoch nur im Rahmen experimenteller Studie gewonnen wurden, sollte vor allem die klinische Nutzbarkeit in patientenbezogenen Folgestudien getestet werden.

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen und mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 0,7 % häufig. Durch ihre komplexe, ungeklärte Pathophysiologie und die fehlende kausale Therapie, wird die Psychiatrie bei der Behandlung dieser Krankheit mit elementaren Problemen konfrontiert. Die Behandlung mit Neuroleptika ist der wichtigste Therapieansatz der Schizophrenie. Für eine Optimierung der Therapie ist die Suche nach neuen Neuroleptika essenziell. Phytopharmaka nehmen bei dieser Suche eine Schlüsselrolle ein. Der Rindenextrakt von *Ficus platyphylla* wird in Nordnigeria von den Hausa in der traditionellen nigerianischen Volksmedizin als Neuroleptikum, Antikonvulsivum und Analgetikum genutzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von FP auf die konditionierte Vermeidungsreaktion und die KKT, sowie die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen untersucht.

Zuerst wurden Dosis-Wirkungs-Kurven für weibliche C57BL/6J Mäuse, und männliche CD-1 Mäuse erstellt. Dabei zeigte sich eine signifikant verminderte Lokomotion bei einer Dosierung von FP 25 mg/kg. Bei dieser Dosis zeigte sich ebenfalls ein Abfall der KKT. Allen bisher entwickelten Neuroleptika ist eine unabhängige selektive Unterdrückung der konditionierten Vermeidungsreaktion immanent und gilt als Indikator neuer potenzieller Wirkstoffe. Die *Shuttle-Box* ist als ein *two-way active avoidance* Test klassifiziert und etabliert zur Untersuchung potenzieller neuer Neuroleptika. Bei den Versuchsansätzen, die auf die Untersuchung der *Acquisition* und der Konsolidierung der konditionierten Vermeidungsreaktion fokussierten, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen festgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnte nachgewiesen werden, dass FP in einer Dosis von 25 mg/kg die Abrufbarkeit der bedingten Vermeidungsreaktion signifikant beeinträchtigt. Hieraus ergibt sich eine starke Evidenz für eine potenzielle neuroleptische Wirkung des Extrakts. Zusätzlich wurde der Extrakt an CD-1 Mäusen in einem *Object Recognition* Versuch geprüft. Die Validität dieses Versuches scheint durch die reduzierte lokomotorische Aktivität eingeschränkt zu sein. Um eine mögliche dopaminerge Komponente der von uns gemessenen Hypothermie aufzuklären, wurde der Einfluss von Amp und FP in auf die KKT überprüft. Bei simultaner Applikation von Amp und FP konnte eine Aufhebung der Hypothermie gemessen werden. Das macht eine dopaminerge Regulation der vom FP induzierten Hypothermie wahrscheinlich. In einem *in vivo*-Assay, konnte eine schwache Affinität (K_i 13 μ M bzw. 12 μ M) des FP zu, in HEK-293-Zellen exprimierten, D_{2S} - und D_{2L} -Rezeptoren detektiert werden. Da die Affinität im Vergleich zu bekannten Neuroleptika relativ gering ist, sind weiterführende Untersuchungen erforderlich. Zurzeit kann nur ein hypothetischer modulierender Effekt an dopaminergen Rezeptoren postuliert werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einen dopaminantagonistischen Effekt von *Ficus platyphylla*, was seine Neuroleptika-ähnliche Wirkung bestätigt. Anhand der Ergebnisse kann vermutet werden, dass es sich bei *Ficus platyphylla* um einen Extrakt

handelt, der ähnliche Wirkungen wie ein atypisches Neuroleptikum aufweist. Diese Erkenntnisse dienen als Grundlage, um die klinische Nutzbarkeit in patientenbezogenen Folgestudien weiter zu testen.

Literaturverzeichnis

1. Aguilar, M. A.; Marí-Sanmillán, M. I.; Morant-Deusa, J. J.; Miñarro, J. (2000): Different inhibition of conditioned avoidance response by clozapine and DA D1 and D2 antagonists in male mice. *Behavioral neuroscience* 114 (2), S. 389–400.
2. Aguilar, M. A.; Miñarro, J.; Simón, V. M. (1998): Dose-dependent impairing effects of morphine on avoidance acquisition and performance in male mice. *Neurobiology of learning and memory* 69 (2), S. 92–105.
3. Amos, S.; Akah, P. A.; Enwerem, N.; Chindo, B. A.; Hussaini, I. M.; Wambebe, C.; Gamaniel, K. (2004): Behavioural effect of Pavetta crassipes extract on rodents. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 77 (4), S. 751–759.
4. Amos, S.; Binda, L.; Chindo, B.; Akah, P.; Abdurahman, M.; Danmallam, H. U. et al. (2001): Evaluation of methanolic extract of Ficus platyphylla on gastrointestinal activity. *Indian journal of experimental biology* 39 (1), S. 63–67.
5. Anderson, G.; Maes, M.; Berk, M. (2013): Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 42, S. 101–114.
6. Andersson, R. H.; Johnston, A.; Herman, P. A.; Winzer-Serhan, U. H.; Karavanova, I.; Vullhorst, D. et al. (2012): Neuregulin and dopamine modulation of hippocampal gamma oscillations is dependent on dopamine D4 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (32), S. 13118–13123.
7. Andreasen, N. C. (1987): The diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 13 (1), S. 9–22.
8. Antonio, C. B.; Betti, A. H.; Herzfeldt, V.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Rates, S. M. K. (2016): LASSBio-579, a prototype antipsychotic drug, and clozapine are effective in novel object recognition task, a recognition memory model. *Behavioural pharmacology* 27 (4), S. 339–349.
9. Antunes, M.; Biala, G. (2012): The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive processing* 13 (2), S. 93–110.
10. Arnt, J. (1982): Pharmacological specificity of conditioned avoidance response inhibition in rats. Inhibition by neuroleptics and correlation to dopamine receptor blockade. *Acta pharmacologica et toxicologica* 51 (4), S. 321–329.
11. Atkinson, J. R. (2006): The perceptual characteristics of voice-hallucinations in deaf people. Insights into the nature of subvocal thought and sensory feedback loops. *Schizophrenia bulletin* 32 (4), S. 701–708.

12. Audu, J. A. (1989): Medical plants and their use in Bauchi state: Nigerian Field 54.
13. Barros, R. C. H.; Branco, L. G. S.; Carnio, E. C. (2004): Evidence for thermoregulation by dopamine D1 and D2 receptors in the anteroventral preoptic region during normoxia and hypoxia. *Brain research* 1030 (2), S. 165–171.
14. Bauer, M.; Machleidt, W. (2004): Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 7., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme.
15. Bayer, T. A.; Falkai, P.; Maier, W. (1999): Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *Journal of psychiatric research* 33 (6), S. 543–548.
16. Beninger, R. J.; Mason, S. T.; Phillips, A. G.; Fibiger, H. C. (1980a): The use of conditioned suppression to evaluate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 213 (3), S. 623–627.
17. Beninger, R. J.; Mason, S. T.; Phillips, A. G.; Fibiger, H. C. (1980b): The use of extinction to investigate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits. *Psychopharmacology* 69 (1), S. 11–18.
18. Berger, M.; Hecht, H. (Hg.) (2015): Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie. Unter Mitarbeit von Anja Agyemang. 5. vollständig neu bearbeitete Auflage mit umfangreichen Ergänzungen auf der Online-Plattform. München: Elsevier, Urban & Fischer.
19. Borovcanin, M. M.; Jovanovic, I.; Radosavljevic, G.; Pantic, J.; Minic Janicijevic, S.; Arsenijevic, N.; Lukic, M. L. (2017): Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance? *Frontiers in psychiatry* 8, S. 221.
20. Borroto-Escuela, D. O.; Pintsuk, J.; Schäfer, T.; Friedland, K.; Ferraro, L.; Tanganelli, S. et al. (2016): Multiple D2 heteroreceptor complexes: new targets for treatment of schizophrenia. *Therapeutic advances in psychopharmacology* 6 (2), S. 77–94.
21. Bruijnzeel, D.; Suryadevara, U.; Tandon, R. (2014): Antipsychotic treatment of schizophrenia. An update. *Asian journal of psychiatry* 11, S. 3–7.
22. Carlsson, A.; Hansson, L. O.; Waters, N.; Carlsson, M. L. (1999): A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *The British journal of psychiatry. Supplement* (37), S. 2–6.
23. Chaperon, F.; Tricklebank, M. D.; Unger, L.; Neijt, H. C. (2003): Evidence for regulation of body temperature in rats by dopamine D2 receptor and possible influence of D1 but not D3 and D4 receptors. *Neuropharmacology* 44 (8), S. 1047–1053.
24. Chindo, B. A.; Amos, S.; Odutola, A. A.; Vongtau, H. O.; Abbah, J.; Wambebe, C.; Gamaniel, K. S. (2003): Central nervous system activity of the methanol extract of *Ficus platyphylla* stem bark. *Journal of ethnopharmacology* 85 (1), S. 131–137.

25. Chindo, B. A.; Kahl, E.; Trzeciak, D.; Dehmel, P.; Becker, A.; Fendt, M. (2015): Standardized extract of *Ficus platyphylla* reverses apomorphine-induced changes in prepulse inhibition and locomotor activity in rats. *Behavioural brain research* 293, S. 74–80.
26. Chindo, B. A.; Schröder, H.; Koeberle, A.; Werz, O.; Becker, A. (2016): Analgesic potential of standardized methanol stem bark extract of *Ficus platyphylla* in mice. Mechanisms of action. *Journal of ethnopharmacology* 184, S. 101–106.
27. Chindo, B. A.; Ya'U, J.; Danjuma, N. M.; Okhale, S. E.; Gamaniel, K. S.; Becker, A. (2014): Behavioral and anticonvulsant effects of the standardized extract of *Ficus platyphylla* stem bark. *Journal of ethnopharmacology* 154 (2), S. 351–360.
28. Chugh, Y.; Saha, N.; Sankaranarayanan, A.; Sharma, P. L. (1991): Possible mechanism of haloperidol-induced enhancement of memory retrieval. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 13 (3), S. 161–164.
29. Cohen, M. A.; Dennett, D. C.; Kanwisher, N. (2016): What is the Bandwidth of Perceptual Experience? *Trends in cognitive sciences* 20 (5), S. 324–335.
30. Coyle, J. T. (2006): Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and molecular neurobiology* 26 (4-6), S. 365–384.
31. Cui, L.; Sun, W.; Yu, M.; Li, N.; Guo, L.; Gu, H.; Zhou, Y. (2016): Disrupted-in-schizophrenia1 (DISC1) L100P mutation alters synaptic transmission and plasticity in the hippocampus and causes recognition memory deficits. *Molecular brain* 9 (1), S. 89.
32. Dietz, G. (1996): Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln: Gemäß den Kriterien der Schulmedizin. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/147/Zulassung-von-pflanzlichen-Arzneimitteln-Gemaess-den-Kriterien-der-Schulmedizin>.
33. Falch B, Eltbogen R, Meier B (2013): Phytotherapie – die gut dokumentierte Basis der Schulmedizin. In: *Schweiz Ärztztg* 94 (05), S. 161–163.
34. Fantin, G.; Bottecchia, D. (1984): Effect of nucleus accumbens destruction in rat. *Experientia* 40 (6), S. 573–575.
35. Feigenson, K. A.; Kusnecov, A. W.; Silverstein, S. M. (2014): Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 38, S. 72–93.
36. Frick, L. R.; Williams, K.; Pittenger, C. (2013): Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clinical & developmental immunology* 2013, S. 608654.
37. Gao, J.; Feng, M.; Swalve, N.; Davis, C.; Sui, N.; Li, M. (2015): Effects of repeated quetiapine treatment on conditioned avoidance responding in rats. *European journal of pharmacology* 769, S. 154–161.

38. Heslop, K. E.; Curzon, G. (1999): Effect of reserpine on behavioural responses to agonists at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, and 5-HT_{2C} receptor subtypes. *Neuropharmacology* 38 (6), S. 883–891.
39. Hissa, R.; John, M. T.; Pilo, B.; Viswanathan, M.; George, J. C. (1995): Noradrenaline-induced hypothermia is suppressed in the vagotomized cold-exposed pigeon. *Comparative biochemistry and physiology. Part A, Physiology* 111 (1), S. 89–97.
40. Hou, Y.; Wu, C. F.; Yang, J. Y.; Guo, T. (2006): Differential effects of haloperidol, clozapine and olanzapine on learning and memory functions in mice. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 30 (8), S. 1486–1495.
41. Howes, O.; McCutcheon, R.; Stone, J. (2015): Glutamate and dopamine in schizophrenia. An update for the 21st century. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 29 (2), S. 97–115.
42. Hughes, R. A.; Bardo, M. T. (1981): Shuttlebox avoidance by rats using white noise intensities from 90-120 db SPL as the UCS. *The Journal of auditory research* 21 (2), S. 109–118.
43. Humphries, C.; Mortimer, A.; Hirsch, S.; Bellerocche, J. de (1996): NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia. *Neuroreport* 7 (12), S. 2051–2055.
44. Jeon, S. W.; Kim, Y.-K. (2017): Inflammation-induced depression. Its pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of neuroimmunology* 313, S. 92–98.
45. Kang, S.-G.; Lee, H.-J.; Choi, J.-E.; Park, Y.-M.; Park, J.-H.; Han, C. et al. (2008): Association study between antipsychotics-induced restless legs syndrome and polymorphisms of dopamine D₁, D₂, D₃, and D₄ receptor genes in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 57 (1-2), S. 49–54.
46. Katzev, R. D.; Balch, O. K. (1974): The restoration of extinguished avoidance responses. *Behaviour Research and Therapy* 12 (2), S. 77–87.
47. Keck, P. E.; McElroy, S. L. (2003): Aripiprazole. A partial dopamine D₂ receptor agonist antipsychotic. *Expert opinion on investigational drugs* 12 (4), S. 655–662.
48. Kline, L.; Decena, E.; Hitzemann, R.; McCaughan Jr., J. (1998): Acoustic startle, prepulse inhibition, locomotion, and latent inhibition in the neuroleptic-responsive (NR) and neuroleptic-nonresponsive (NNR) lines of mice. *Psychopharmacology* 139 (4), S. 322–331.
49. Kraepelin, E. (1896): *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studi[e]rende und Aerzte*. Fünfte, vollständig umgearbeitete Auflage. Leipzig: Verlag Johann Ambrosius Barth.
50. Kreuzer, P.; Landgrebe, M.; Wittmann, M.; Hajak, G.; Schecklmann, M.; Poepl, T. B.; Langguth, B. (2012): Hypothermie unter Olanzapin. *Der Nervenarzt* 83 (5), S. 630–637.

51. Lesage, A.; Steckler, T. (2010): Metabotropic glutamate mGlu1 receptor stimulation and blockade: therapeutic opportunities in psychiatric illness. *European journal of pharmacology* 639 (1-3), S. 2–16.
52. Lieberman, J. (1997): Neurochemical Sensitization in the Pathophysiology of Schizophrenia. Deficits and Dysfunction in Neuronal Regulation and Plasticity. *Neuropsychopharmacology* 17 (4), S. 205–229.
53. Lieberman, J. A. (2004): Dopamine partial agonists. A new class of antipsychotic. *CNS drugs* 18 (4), S. 251–267.
54. Lu, Y.; Ho, C. S.; Liu, X.; Chua, A. N.; Wang, W.; McIntyre, R. S.; Ho, R. C. (2017): Chronic administration of fluoxetine and pro-inflammatory cytokine change in a rat model of depression. *PLoS one* 12 (10), e0186700.
55. Luedtke, R. R.; Rangel-Barajas, C.; Malik, M.; Reichert, D. E.; Mach, R. H. (2015): Bitropic D3 Dopamine Receptor Selective Compounds as Potential Antipsychotics. *Current pharmaceutical design* 21 (26), S. 3700–3724.
56. Maksymetz, J.; Moran, S. P.; Conn, P. J. (2017): Targeting metabotropic glutamate receptors for novel treatments of schizophrenia. *Molecular brain* 10. S.15.
57. Marchiafava, M.; Piccirilli, M.; Bedetti, C.; Baglioni, A.; Menna, M.; Elisei, S. (2018): Effectiveness of serotonergic drugs in the management of problem behaviors in patients with neurodevelopmental disorders. *Psychiatria Danubina* 30 (Suppl 7), S. 644–647.
58. Mauri, M. C.; Paletta, S.; Maffini, M.; Colasanti, A.; Dragogna, F.; Di Pace, C.; Altamura, A. C. (2014): Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI Journal* 13, S. 1163–1191.
59. Maynard, T. M.; Sikich, L.; Lieberman, J. A.; LaMantia, A. S. (2001): Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 27 (3), S. 457–476.
60. Mogenson, G. J.; Jones, D. L.; Yim, C. Y. (1980): From motivation to action. Functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in neurobiology* 14 (2-3), S. 69–97.
61. Moghaddam, B.; Javitt, D. (2012): From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 37 (1), S. 4–15.
62. Morris, R. W.; Bouton, M. E. (2006): Effect of unconditioned stimulus magnitude on the emergence of conditioned responding. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes* 32 (4), S. 371–385.

63. Moscarello, J. M.; LeDoux, J. (2014): Diverse Effects of Conditioned Threat Stimuli on Behavior. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* 79, S. 11–19.
64. Müller, N. (2010): COX-2 inhibitors as antidepressants and antipsychotics. Clinical evidence. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)* 11 (1), S. 31–42.
65. Müller, N. (2018): Inflammation in Schizophrenia. Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia bulletin* 44 (5), S 972-982.
66. Müller, N.; Schwarz, M. J. (2008): COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Current pharmaceutical design* 14 (14), S. 1452–1465.
67. Murbach, T. S.; Hirka, G.; Szakonyiné, I. P.; Gericke, N.; Endres, J. R. (2014): A toxicological safety assessment of a standardized extract of *Sceletium tortuosum* (Zembrin®) in rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 74, S. 190–199.
68. Naumenko, V. S.; Kondaurova, E. M.; Popova, N. K. (2009): Central 5-HT₃ receptor-induced hypothermia in mice. Interstrain differences and comparison with hypothermia mediated via 5-HT_{1A} receptor. *Neuroscience letters* 465 (1), S. 50–54.
69. Neill, J. C.; Grayson, B.; Kiss, B.; Gyertyán, I.; Ferguson, P.; Adham, N. (2016): Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *European neuropsychopharmacology* 26 (1), S. 3–14.
70. Nelson, A. J. D.; Thur, K. E.; Marsden, C. A.; Cassaday, H. J. (2010): Dissociable roles of dopamine within the core and medial shell of the nucleus accumbens in memory for objects and place. *Behavioral neuroscience* 124 (6), S. 789–799.
71. Neves, G.; Kliemann, M.; Betti, A. H.; Conrado, D. J.; Tasso, L.; Fraga, C. A. M. et al. (2008): Serotonergic neurotransmission mediates hypothermia induced by the N-phenylpiperazine antipsychotic prototypes LASSBio-579 and LASSBio-581. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 89 (1), S. 23–30.
72. Nicoletti, F.; Bockaert, J.; Collingridge, G. L.; Conn, P. J.; Ferraguti, F.; Schoepp, D. D. et al. (2011): Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 60 (7-8), S. 1017–1041.
73. Pickar, D.; Litman, R. E.; Konicki, P. E.; Wolkowitz, O. M.; Breier, A. (1990): Neurochemical and neural mechanisms of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Modern problems of pharmacopsychiatry* 24, S. 124–151.
74. Rajagopal, L.; Massey, B. W.; Huang, M.; Oyamada, Y.; Meltzer, H. Y. (2014): The novel object recognition test in rodents in relation to cognitive impairment in schizophrenia. *Current pharmaceutical design* 20 (31), S. 5104–5114.

75. Ramirez, F.; Moscarello, J. M.; LeDoux, J. E.; Sears, R. M. (2015): Active avoidance requires a serial basal amygdala to nucleus accumbens shell circuit. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35 (8), S. 3470–3477.
76. Rogóż, Z. (2013): Effect of combined treatment with mirtazapine and risperidone on the MK-801-induced changes in the object recognition test in mice. *Pharmacological reports : PR* 65 (5), S. 1401–1406.
77. Rogóż, Z.; Kamińska, K. (2016): The effect of combined treatment with escitalopram and risperidone on the MK-801-induced changes in the object recognition test in mice. *Pharmacological reports : PR* 68 (1), S. 116–120.
78. Saha, S.; Chant, D.; Welham, J.; McGrath, J. (2005): A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine* 2 (5), e141.
79. Salimi, K.; Jarskog, L. F.; Lieberman, J. A. (2009): Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia. A comparative review. *CNS drugs* 23 (10), S. 837–855.
80. Sara, S. J. (1986): Haloperidol facilitates memory retrieval in the rat. *Psychopharmacology* 89 (3), S. 307–310.
81. Seeman, P.; Lee, T.; Chau-Wong, M.; Wong, K. (1976): Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 261 (5562), S. 717–719.
82. Stahl, S. M. (1997): "Awakening" from schizophrenia: intramolecular polypharmacy and the atypical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry* 58 (9), S. 381–382.
83. Stahl, S. M. (1999): Introduction: What makes an antipsychotic atypical? *The Journal of clinical psychiatry* 60 Suppl 10, S. 3–4.
84. Steigert (2007): Phytotherapie - Klinik - Via medici. <https://m.thieme.de/viamedici/klinik-faecher-alternative-heilverfahren-16180/a/phytotherapie-4015.htm>.
85. Stroup, T. S.; Gray, N. (2018): Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 17 (3), S. 341–356.
86. Sun, X.; Gou, H.-y.; Li, F.; Lu, G.-y.; Song, R.; Yang, R.-f. et al. (2016): Y-QA31, a novel dopamine D3 receptor antagonist, exhibits antipsychotic-like properties in preclinical animal models of schizophrenia. *Acta pharmacologica Sinica* 37 (3), S. 322–333.
87. Sutter, J.; Chindo, B. A.; Becker, A. (2019): Effects of a methanol extract of *Ficus platyphylla* stem bark on a two-way active avoidance task and on body core temperature. *Behavioural brain research* 367, S. 215–220.
88. Swerdlow, N. R.; Koob, G. F. (1984): The neural substrates of apomorphine-stimulated locomotor activity following denervation of the nucleus accumbens. *Life Sciences* 35 (25), S. 2537–2544.

89. Tarahovsky, Y. S.; Fadeeva, I. S.; Komelina, N. P.; Khrenov, M. O.; Zakharova, N. M. (2017): Antipsychotic inductors of brain hypothermia and torpor-like states. Perspectives of application. *Psychopharmacology* 234 (2), S. 173–184.
90. Vaisburd, S.; Shemer, Z.; Yeheskel, A.; Giladi, E.; Gozes, I. (2015): Risperidone and NAP protect cognition and normalize gene expression in a schizophrenia mouse model. *Scientific reports* 5, S. 16300.
91. van Rossum, J. M. (1966): The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 160 (2), S. 492–494.
92. Vinader-Caerols, C.; Aguilar, M. A.; Pérez-Iranzo, N.; Miñarro, J.; Parra, A.; Simón, V. M. (1996): Apparent vs real effects of scopolamine on the learning of an active avoidance task. *Neurobiology of learning and memory* 66 (2), S. 246–251.
93. Wadenberg, M. L.; Hicks, P. B. (1999): The conditioned avoidance response test re-evaluated. Is it a sensitive test for the detection of potentially atypical antipsychotics? *Neuroscience and biobehavioral reviews* 23 (6), S. 851–862.
94. Wadenberg, M. L.; Soliman, A.; VanderSpek, S. C.; Kapur, S. (2001): Dopamine D(2) receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 25 (5), S. 633–641.
95. Weinberger, D. R. (1999): Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biological psychiatry* 45 (4), S. 395–402.
96. Wetchateng, T.; Piyabhan, P. (2015): Cognitive enhancement effects of Bacopa monnieri (Brahmi) on novel object recognition and neuronal density in the prefrontal cortex, striatum and hippocampus in sub-chronic phencyclidine administration rat model of schizophrenia. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 98 Suppl 2, S56-63.
97. Wiley, J. L. (2008): Antipsychotic-induced suppression of locomotion in juvenile, adolescent and adult rats. *European journal of pharmacology* 578 (2-3), S. 216–221.
98. Woelfer, M.; Kasties, V.; Kahlfuss, S.; Walter, M. (2018): The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder. *Neuroscience* 403: S. 93-110.
99. Zis, A. P.; Fibiger, H. C.; Phillips, A. G. (1974): Reversal by L-dopa of impaired learning due to destruction of the dopaminergic nigro-neostriatal projection. *Science (New York, N.Y.)* 185 (4155), S. 960–962.
100. Zubin, J.; Spring, B. (1977): Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 86 (2), S. 103–126.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die lokomotorische Aktivität von CD-1 Mäusen.

Abbildung 2: Körperkerntemperatur von CD-1 Mäusen nach Applikation von *Ficus platyphylla*-Extrakt.

Abbildung 3: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die lokomotorische Aktivität von C57Bl/6J Mäusen.

Abbildung 4: Körperkerntemperatur von C57Bl/6J Mäusen nach Applikation von *Ficus platyphylla*-Extrakt.

Abbildung 5: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf das Erlernen einer bedingten Reaktion bei C57Bl/6J Mäusen in der *Shuttle-Box*. Applikation vor dem Training.

Abbildung 6: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf das Erlernen einer bedingten Reaktion bei C57Bl/6J Mäusen in der *Shuttle-Box*. Applikation nach dem Training.

Abbildung 7: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf das Erlernen einer bedingten Reaktion bei C57Bl/6J Mäusen in der *Shuttle-Box*. Applikation vor dem *Relearning*.

Abbildung 8: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Habituation.

Abbildung 9: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Trainingsphase.

Abbildung 10: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Testphase.

Abbildung 11: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Erkundungszeit im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Trainingsphase.

Abbildung 12: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Erkundungszeit im *Object Recognition* Test bei CD-1 Mäusen während der Testphase.

Abbildung 13: Einfluss von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die *Object Recognition* bei CD-1 Mäusen.

Abbildung 14: Einfluss von Amphetamin auf die Wirkung von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität von CD-1 Mäusen.

Abbildung 15: Einfluss von Amphetamin auf die Wirkung von *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Körperkerntemperatur bei CD-1 Mäusen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Applikationsschema für die Erfassung des Einflusses von Amphetamin und *Ficus platyphylla*-Extrakt auf die Gesamtaktivität und die Körperkerntemperatur.

Danksagungen

Mein größter Dank gilt Herrn Professor Axel Becker für die überragende Betreuung dieser Doktorarbeit. Ohne die ständige Unterstützung und dem motivierenden Zuspruch wäre die vorliegende Arbeit so nicht entstanden.

Zudem bedanke ich mich bei Frau Dehmel für Ihre exzellente Hilfe und dafür, dass Sie mir bei den Experimenten immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich bedanke mich bei Frau Trzeciak für ihre Hilfe bei dem Umgang mit den Versuchstieren.

Ein besonderer Dank gebührt auch meinen Freunden für ihre Unterstützung und die Ablenkung, die zeitweilig nötig war. Besonders meinem Freund Christian Lindackers, der mir ununterbrochen mit seinen Ratschlägen beiseite stand.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre, diesen Weg überhaupt gehen zu können. Ihre Unterstützung war bei der Entstehung dieser Arbeit unentbehrlich.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Der Einfluss eines methanolischen *Ficus platyphylla*-Extraktes auf die konditionierte Vermeidungsreaktion und die Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen

im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Axel Becker

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 20.05.2020

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Veröffentlichung

Sutter, J.; Chindo, B. A.; Becker, A. (2019): Effects of a methanol extract of *Ficus platyphylla* stem bark on a two-way active avoidance task and on body core temperature. *Behavioural brain research* 367, S. 215–220