

## Vortiooksetin Ağrı Eşiği Üzerine Etkisinin Farelerde Sıcak-Plaka Testi ile Değerlendirilmesi

### Evaluation of the Effect of Vortioxetine on Pain Threshold By Hot-Plate Test in Mice

Ali İNALTEKİN<sup>1</sup>, Yüksel KIVRAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oltu Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Vortiooksetin son zamanlarda kullanıma giren, multimodal etkinliğe sahip bir antidepresandır. Bu çalışma, vortiooksetinin farelerde ağrı eşiği üzerindeki olası etkilerini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

**Yöntem:** Deney hayvanları her grupta 10 fare olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Kontrol grubuna distile su; birinci gruba 5 mg/kg, ikinci gruba 10 mg/kg, üçüncü gruba 20 mg/kg dozlarında vortiooksetin intraperitoneal verildi. Fareler 30. ve 90. dakikalarda sıcak-plakaya konuldu. Sıcaklığı 55°C olan sıcak-plaka yüzeyine bırakılan farelerin arka pençe yalama veya sıçrama süreleri kaydedildi.

**Bulgular:** Doz artışıyla (0 mg  $p>0,05$ , 5 mg  $p<0,001$ , 10 mg  $p<0,001$ , 20 mg  $p<0,001$ ) ve süre artışıyla (30. Dakika  $p<0,01$ , 90. Dakika  $p<0,01$ ) reaksiyon süresinin yani ağrı eşiğinin düştüğü görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları vortiooksetinin farelerde ağrı eşiğini düşürdüğünü göstermektedir. Vortiooksetinin bu hiperaljezik etkisinin mekanizmasını belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, hayvan deneyleri, ağrı eşiği, nosisepsiyon, vortiooksetin

#### ABSTRACT

**Introduction:** Vortioxetine is an antidepressant that has a multimodal action mechanism and has recently come into use. The present study was planned to determine whether vortioxetine affects pain threshold in mice.

**Method:** The experimental animals were divided into four groups with 10 mice in each group. The distilled water was given to the control group, 5 mg/kg of vortioxetine was intraperitoneally administered to the first group, 10 mg/kg of vortioxetine was intraperitoneally administered to the second group and 20 mg/kg of vortioxetine was intraperitoneally administered to the third group. Mice were placed on a hot-plate at 30 and 90 minutes. Hind paw licking and jumping times of the mice on the hot plate surface (55°C) were recorded..

**Results:** With increasing dose (0 mg  $p>0.05$ , 5 mg  $p<0.001$ , 10 mg  $p<0.001$ , 20 mg  $p<0.001$ ) and increasing time (30th minute  $p<0.01$ , 90th minute  $p<0.01$ ), it was observed that the reaction time per minute, which was a reflection of pain threshold was decreased.

**Conclusion:** The results of this study shows that vortioxetine may have a decreasing effect on pain threshold in mice. Further studies are needed to determine the mechanism by which vortioxetine exerts its hyperalgesic effect.

**Keywords:** Pain, animal experiments, pain threshold, nociception, vortioxetine

**Cite this article as:** Inaltekin A, Kıvrak Y. Vortiooksetinin Ağrı Eşiği Üzerine Etkisinin Farelerde Sıcak-Plaka Testi ile Değerlendirilmesi. Arch Neuropsychiatry 2021;58:274-277.

#### GİRİŞ

Depresyon ve kronik ağrı sıklıkla beraber görülür (1). Kronik ağrıda psikolojik sorunlar önemli bir rol oynar. Uzun süreli ağrı, ilerleyici depresif bir durum ve artan ağrı hisleri ile birlikte kaygıya neden olur. Depresyona kronik ağrının eşlik etmesi azalmış fonksiyon (1), daha kötü tedavi yanıtı (2) ve sağlık bakım maliyetlerindeki artışla ilişkilidir (3). Antidepresanlar başlangıçta analjezik olarak tasarlanmamış olsalar da, kronik ağrı için analjezik etkilerinin de olduğu bildirilmektedir (4). Antidepresanların bu etkileri depresyon ve kronik ağrı birlikteliğinde tedavide büyük avantaj sağlamaktadır (5). Antidepresanlardan trisiklik antidepresanlar ve serotonin ve/veya noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) nöropatik ağrıda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (6). Antidepresanların ağrının tedavisinde nasıl etkili olduğu ve etkilerinin altında yatan kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır.

Nosisepsiyon, uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, nöral yapılar da entegre edilmesi, bu zararlı uyarının algılanması, buna karşı önlemlerin harekete geçirilmesidir (7). Antidepresanların nosisepsiyonu bir noktada etkilemesi muhtemeldir. Nöropatik ağrı üzerine, hayvan modellerinde yapılan son çalışmalar, noradrenalinin nöropatik ağrının inhibisyonu için son derece önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bu inhibisyon iki şekilde olabilir. Birincisi,  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörler yoluyla omurilikte geri alım inhibisyonu ile noradrenalinin artırılması, nöropatik ağrıyı doğrudan inhibe etmesidir. İkincisi, artan noradrenalinin, lokus serelous'a etki etmesi ve bozulmuş inen noradrenerjik inhibitör sistemin işlevini geliştirmesidir (8). Ayrıca serotonin ve dopamin, nöropatik ağrıyı önlemek için noradrenerjik etkileri güçlendirebilir (8). Serotoninin ağrı üzerine etkisini değerlendiren

çalışmalarda, rostral ventromedial medulladan (RVM) omuriliğe uzanan serotonerjik yolların ağrı üzerine inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (9, 10). Bununla birlikte, serotoninin ağrı üzerindeki etkisi aktive edilen reseptör alt tipine göre değişir. Serotoninin reseptör düzeyinde ağrı üzerine etkisine bakıldığında 5-Hidroksitriptamin (5HT)<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>4</sub>'ün ağrıyı artırdığı, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B/1D</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>7</sub>'nin ağrıyı azalttığı, 5HT<sub>3</sub>'ün ise bazı çalışmalarda artırıp, bazılarında ağrıyı azalttığı belirtilmiştir (11). Serotoninin özellikle omurilikte ağrı düzenlenmesinde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, spesifik mekanizma net değildir.

Bir serotonin taşıyıcı protein (SERT) inhibitörü ve 5-HT<sub>1A</sub> agonisti olan Vortiooksetin, bu hedef kombinasyonla piyasaya sürülen ilk antidepresandır ve 2013 yılında majör depresif bozukluk tedavisi için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (12). Türkiye'de ise 2014 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından antidepresan ilaç ruhsatı verilmiştir. Vortiooksetin, insan ve sıçan hedeflerini eksprese eden rekombinant hücre hatları kullanılarak çeşitli in vitro bağlama ve fonksiyonel analizlerle değerlendirilmiştir. Bu analizlerde, vortiooksetinin, 5HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> reseptör antagonisti, 5-HT<sub>1B</sub> reseptörü parsiyel agonisti, 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü agonisti ve SERT inhibitörü olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca akut bir vortiooksetin dozu, nükleus lokus seroleus'ta noradrenalin artışına neden olmuştur (14). Bu artışın vortiooksetinin doğrudan bir etkisiyle değil, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonizması aracılığıyla olduğu düşünülmüştür (15). Yine vortiooksetinin prefrontal kortekste dopamini artırdığı gösterilmiş (14) bu artışın 5-HT<sub>1A</sub> agonist etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (16).

Vortiooksetin multimodal bir antidepresan olarak, SERT inhibisyonunun yanı sıra çeşitli 5-HT reseptör etkileşimleri yapması ve noradrenalin artışına da neden olmasından dolayı nosisepsiyon ile arasında bir ilişki olması muhtemeldir. Bu çalışmada vortiooksetinin farelerde ağrı eşiği üzerindeki olası etkisini araştırmayı planladık.

## YÖNTEM

Bu deneysel hayvan çalışması için Kafkas Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 25.10.2017 tarih ve 2017/95 karar numaralı etik kurul onayı alındı. Çalışma, Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında yürütüldü.

### Deney Hayvanları

Çalışmada Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda üretilmiş toplam 40 adet, ağırlıkları 25-30 gram arasında değişen Swiss albino cinsi erkek fare kullanıldı. Fareler dört gruba ayrılarak hayvan laboratuvarında uygun kafeslerde, 23 +/-1 santigrat derece sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritminin sağlandığı, nemi %40-50 oranında tutulan ortamda barındırıldı.

### İşlem

Hayvanlar kontrol grubu da dâhil olmak üzere dört gruba ayrıldı. Vortiooksetin distile su içinde çözüldü (17). Kontrol grubuna distile su, birinci gruba 5 mg/kg, ikinci gruba 10 mg/kg, üçüncü gruba 20 mg/kg vortiooksetin intraperitoneal olarak 0,3 ml uygulandı.

### Sıcak-Plaka Testi

Sıcak-plaka testi sıcaklığa nosiseptif yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Sıcaklık olarak genellikle 52 veya 55°C, daha nadiren 48°C kullanılır. Hayvanın platformdan çıkmasını önlemek için etrafına şeffaf bir plastik silindir yerleştirilir. Bir süre sonra fare, yüzeyin ısısı arttıkça pençesini yalayacak ya da bir pençeyi kaldıracaktır. Yanma riski nedeniyle daha yüksek sıcaklıklar daha az tercih edilir. Ölçülen parametre genellikle pençe yalama ya da pençe kaldırma için gecikme süresidir (18). Çalışmamızda denekler sıcaklığı 55°C olan sıcak-plaka yüzeyine bırakıldıktan sonra arka pençelerini yaladıkları veya sıçradıkları zamana kadar geçen süre belirlendi. Ölçümler enjeksiyondan 30 dakika ve 90 dakika sonra yapıldı. Doku zedelenmesini önlemek için kesme noktası değeri olarak 30 saniye belirlendi ve reaksiyon zamanı olarak 30 saniye kabul edildi. Her fareden sonra sıcak-plaka %20 etanol ile temizlendi.

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz olarak vortiooksetinin farelerin ağrı eşiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için ilişkili örneklem t-testi, dozun ağrı eşiği üzerine etkinliğinin belirlenmesi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve takiben Dunnett t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Grupların 30. ve 90. dakikadaki ağrı eşiklerini değerlendirmek için ilişkili örneklem t-testi yürütülmüştür. Kontrol grubunda 30. ve 90. dakikalardaki reaksiyon süreleri arasında anlamlı bir azalma olmamıştır (p=0,68). Ancak vortiooksetin uygulanan gruplarda 30. dakikadan 90. dakikaya reaksiyon sürelerinde anlamlı bir azalma görülmüştür (p<0,01) (Tablo 1).

Dozun ağrı eşiği üzerine etkisini incelemek için hem 30. dakika hem de 90. dakika ölçümleri için tek faktörlü gruplar arası varyans analizi yürütülmüştür. Hem 30. dakika (df=3, F=124,53), p<0,001 hem de 90. dakika ölçümlerinde (df=3, F=159,77) p<0,001 dozlar arası fark bulunmuştur (Tablo 2).

30. dakika ve 90. dakika değerleri için Dunnett t testi uygulanarak yapılan post-hoc kıyaslamalarda 30. ve 90. dakikada hem 5 mg/kg, hem 10 mg/kg hem de 20 mg/kg vortiooksetin uygulanan grupların reaksiyon süreleri, distile su uygulanan kontrol grubunun reaksiyon sürelerinden anlamlı olarak az bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada vortiooksetinin nosiseptif sistem üzerine etkisi, sıcak-plaka testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, vortiooksetinin 5 mg, 10 mg ve 20 mg/lık dozlarda reaksiyon süresini düşürdüğü, ağrı duyarlılığını artırdığı görülmüştür.

Vortiooksetinin nosiseptif sistem üzerine etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada, vortiooksetinin ağrı eşiğini yani reaksiyon süresini artırmaması beklerken tam tersi olarak ağrı eşiğini düşürdüğü görülmüştür.

**Tablo 1.** 30. ve 90. dakika reaksiyon süreleri (T-Test)

Grup	Hayvan sayısı	Vortiooksetin dozu	30. dakika reaksiyon süresi (sn)	90. dakika reaksiyon süresi (sn) ± ss	P değeri
Kontrol	10	0 mg/kg	24,85±1,14	24,13±1,18	0,68
Grup 1	10	5 mg/kg	19,49±1,82	17,47±1,55	0,006
Grup 2	10	10 mg/kg	16,92±1,58	14,32±1,78	0,003
Grup 3	10	20 mg/kg	12,25±1,33	9,65±1,52	0,003
Ortalama			18,38±4,85	16,40±5,53	<0,001

ss, standart sapma; sn, saniye.

**Tablo 2.** Doz-reaksiyon süresi ilişkisi (one-way Anova)

		Kareler toplamı	Df	Ortalama kare	F	P
30. Dakika	Gruplar arası	828,66	3	276,22	124,53	<0,001
	Grup içi	79,85	36	2,22		
	Toplam	908,52	39			
90. Dakika	Gruplar arası	1107,45	3	369,15	159,77	<0,001
	Grup içi	83,18	36	2,31		
	Toplam	1190,63	39			

**Tablo 3.** Vortiooksetin uygulananlarla kontrol grubunun reaksiyon sürelerinin kıyaslanması (Dunnnett t test)

Bağımlı değişken	(I) doz	(J) doz	Ortalama farklılık	Standart hata	P
30. Dakika	5	0	-5,36*	0,67	<0,001
	10	0	-7,93*	0,67	<0,001
	20	0	-12,61*	0,67	<0,001
90. Dakika	5	0	-6,66*	0,68	<0,001
	10	0	-9,81*	0,68	<0,001
	20	0	-14,48*	0,68	<0,001

Bildiğimiz kadarı ile daha önce vortiooksetinin nosiseptif sistem üzerine etkisini sıcak-plaka yöntemini kullanarak değerlendiren çalışma olmamıştır. Kronik daraltma yöntemi ile oluşturulan kronik nöropatik ağrıda vortiooksetinin analjezik etkinliği olduğu, enflamasyonla oluşturulan nöropatik ağrıda ise etkisinin olmadığı görülmüştür (19). Bu çalışmada analjezik etki bulunup, bizim çalışmamızda ağrı duyarlılığında artış görülmesinin nedeni, yapılan hayvan deney modellerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Yine sıcak-plaka testi farklı fare türleri arasındaki nosisepsiyon farkının değerlendirilmesinde de kullanılan bir modeldir (20). İki çalışmanın ağrı üzerine etkisinin farklı olması kullanılan fare türü farkından da olabilir.

Serotonin reseptörleri arasında, 5HT<sub>3</sub> alt tipi eksitator fonksiyona sahip tek ligand-kapılı katyon kanalıdır. Hem spinal dorsal boynuz hem de primer afferent nöronlarda eksprese edilir ve serotoninergik nöronları azaltarak ağrı aşırı duyarlılığın düzenlenmesinde önemli bir etken olarak yer alır (21). Ayrıca Guo ve arkadaşları, nöronal 5-HT<sub>3</sub> reseptörünün seçici aktivasyonunun, mikroglia ve astrositlerde hiperreaktivasyona yol açtığını, bunun da spinal sensitizasyonu ve ağrı aşırı duyarlılığı ile sonuçlandığını göstermişlerdir (22). Ancak bazı çalışmalarda 5-HT<sub>3</sub> reseptör aktivasyonu ile ağrının azaldığı da gösterilmiştir (11). Vortiooksetinin 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonist etkinliği ağrı duyarlılığını artırıp reaksiyon süresinin düşürmüş olabilir.

Spinal dorsal boynuz, düşük eşikli afferent lifler ile aktive edildiğinde dokunma hissini acıya çeviren projeksiyon nöronları arasında sessiz bir devre içerir. Bu devrenin işleyişinde, protein kinaz C gama (PKC- $\gamma$ ) izoformunu eksprese eden, eksitator ara nöronlar büyük öneme sahiptir (23). Bu yolda iletilen bilgi, daha yüzeysel dorsal boynuzdaki projeksiyon nöronlarına geçmez, çünkü PKC- $\gamma$  ara nöronları glisinerjik ve gamma aminobütirik asiderjik (GABAerjik) ara nöronların inhibisyonu altındadır (24). Ayrıca, hayvan deneylerinde intratekal strikinin kullanılarak deney koşullarında glisin reseptörleri bloke edildiğinde, zararsız uyarıların projeksiyon nöronlarında erken aktivasyonu indüklediği ve daha da önemlisi, mekanik hipersensitivite olduğu görülmüştür (25). Dolayısıyla, PKC- $\gamma$  ara nöronları içeren normalde sessiz bir dorsal boynuz devresinin aktivasyonu veya sensitizasyonu yoluyla dokunma, ağrıya dönüşebilir. Elektrofizyolojik kanıtlar, vortiooksetin, 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinde potent antagonist etkileri ile inhibe edici GABAerjik nörotransmisyonu baskıladığını göstermektedir (26). Bu GABA baskılanması ile bu mekanizmanın olası etkinliği ağrı duyarlılığını artırmış olabilir.

Bozulmuş dikkat, zayıflatılmış stres cevabı ağrı duyarlılığını azaltabilir (27). Öte yandan vortiooksetin yürütücü işlevler, işleme hızı, çalışma

ve epizodik bellek gibi kognitif fonksiyonlar üzerine oldukça etkili bir antidepresandır (28). Bu kognitif etkilerle ortaya çıkacak dikkat ve stres cevabındaki artış gerçekleştirilen deneyde reaksiyon süresinde azalmaya neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın bir kaç alanda faydası olabileceğini düşünüyoruz. Ağrı mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Vortiooksetinin farklı modellerde ağrıyı azaltması, artırması ya da etkisinin olmaması farklı reseptörler ve yollar üzerinden olabileceğinden yeni araştırmaların önünü açabilir. Ayrıca çalışmamız depresyon ve ağrı modelini içeren hayvan deneylerinin ve klinik gözlem çalışmalarının sonuçları ile desteklenirse, ağrı ve depresyon birlikteliği olan durumlarda ilaç seçiminde de yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın ilk sınırlılığı sadece sıcak-plaka testi kullanılmış olmasıdır. Fakat sıcak-plaka testi diğer modellerden farklı olarak, beyin içinde nörolojik işlem gerektiren akut ısıya yanıt olarak bir pençenin kaldırılması ve yalanmasıyla sonuçlanan daha karmaşık bir davranışı ölçer (17). Vortiooksetinin beyin içindeki nörobiyolojik işlemleri etkileme olasılığından dolayı bu çalışmada sıcak-plaka testi kullanılmıştır. İkinci sınırlılığı sadece belirli fare türünü kullanmış olmamızdır. Farklı türlerde farklı sonuçlar çıkabilir. Üçüncü olarak deneyi farelerde yaptığımızdan insanlarda aynı sonucu vermeyebilir.

Sonuç olarak, vortiooksetinin 5 mg, 10 mg ve 20 mg/lık dozlarında reaksiyon süresini düşürdüğü ve dolayısıyla ağrı duyarlılığını artırdığı görülmüştür. Ancak vortiooksetinin nosisepsiyon üzerindeki etki mekanizmasını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu deneysel hayvan çalışması için Kafkas Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 25.10.2017 tarih ve 2017/95 karar numaralı etik kurul onayı alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız

**Çıkar Çatışması:** Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med 2003;163:2433-2445. [Crossref]
- Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds CF, Kupfer DJ, Frank E. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. J Clin Psychiatry 2005;66:591-597. [Crossref]
- Engel CC, von Korff M, Katon WJ. Back pain in primary care: predictors of high health-care costs. Pain 1996;65:197-204. [Crossref]

4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–173. [\[Crossref\]](#)
5. Aurilio C, Pace MC, Passavanti MB, Pota V, Sansone P, Barbarisi M, Rossi A, Coaccioli S, Chieffi S, Messina G, Monda M. Chronic pain pharmacological treatment in patients with depressive disorders. *J Psychiatry* 2015;18:1–12. [\[Crossref\]](#)
6. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, Levy RM, Hunter CW. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med* 2019;20:S2–S12. [\[Crossref\]](#)
7. Tracey Jr WD. Nociception. *Current Biology* 2017;27:R129–R133. [\[Crossref\]](#)
8. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci* 2017;18:2483. [\[Crossref\]](#)
9. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120:3779–3787. [\[Crossref\]](#)
10. Zhuo M. Descending facilitation. *Mol Pain* 2017;13:1744806917699212. [\[Crossref\]](#)
11. Viguier F, Michot B, Hamon M, Bourgoin S. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms implications of 5-HT7 and other 5-HT receptor types. *Eur J Pharmacol* 2013;716:8–16. [\[Crossref\]](#)
12. Tritschler L, Felice D, Colle R, Goilloux JP, Corruble E, Gardier AM, David DJ. Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:731–745. [\[Crossref\]](#)
13. Westrich L, Pehrson A, Zhong H, Nielsen SM, Fredericksen K, Stensbøl TB, Boyle N, Hentzer M, Sanchez C. In vitro and in vivo effects of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16:47. [https://www.researchgate.net/publication/262487311\\_In\\_vitro\\_and\\_in\\_vivo\\_effects\\_of\\_the\\_multimodal\\_antidepressant\\_vortioxetine\\_Lu\\_AA21004\\_at\\_human\\_and\\_rat\\_targets](https://www.researchgate.net/publication/262487311_In_vitro_and_in_vivo_effects_of_the_multimodal_antidepressant_vortioxetine_Lu_AA21004_at_human_and_rat_targets)
14. Pehrson AL, Cremers T, Betry C, van der Hart MG, Jorgensen L, Madsen M, Haddjeri N, Ebert B, Sanchez C. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters –a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:133–145. [\[Crossref\]](#)
15. Fernandez-Pastor B, Ortega JE, Meana JJ. Involvement of serotonin 5-HT3 receptors in the modulation of noradrenergic transmission by serotonin reuptake inhibitors: a microdialysis study in rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229:331–344. [\[Crossref\]](#)
16. Diaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, Toth M, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci* 2005;25:10831–10843. [\[Crossref\]](#)
17. Leiser SC, Iglesias-Bregna D, Westrich L, Pehrson AL, Sanchez C. Differentiated effects of the multimodal antidepressant vortioxetine on sleep architecture: Part 2, pharmacological interactions in rodents suggest a role of serotonin-3 receptor antagonism. *J Psychopharmacol* 2015;29:1092–1105. [\[Crossref\]](#)
18. Berrocoso E, Mico JA. Role of serotonin 5-HT1A receptors in the antidepressant-like effect and the antinociceptive effect of venlafaxine in mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:61–71. [\[Crossref\]](#)
19. Zuenen AR, Maftai D, Alema GS, Moro FD, Lattanzi R, Casolini P, Nicoletti F. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol Pain* 2018;14:174480691880898. [\[Crossref\]](#)
20. Mulder GB, Pritchett K. Rodent analgesimetry: the hot plate, tail flick and Von Frey hairs. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2004;43:54–55. [\[Crossref\]](#)
21. Lopez-Garcia JA. Serotonergic modulation of spinal sensory circuits. *Curr Top Med Chem* 2006;6:1987–1996. [\[Crossref\]](#)
22. Guo W, Miyoshi K, Dubner R, Gu M, Li M, Liu J, Yang J, Zou S, Ren K, Noguchi K, Wei F. Spinal 5-HT3 receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuron-glial signaling cascade. *Mol Pain* 2014;10:1744–8069. [\[Crossref\]](#)
23. Neumann S, Braz JM, Skinner K, Llewellyn-Smith IJ, Basbaum AI. Innocuous, not noxious, input activates PKC gamma interneurons of the spinal dorsal horn via myelinated afferent fibers. *J Neurosci* 2008;28:7936–7944. [\[Crossref\]](#)
24. Miracourt LS, Moisset X, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction induces a selectively dynamic, morphine-resistant, and neurokinin 1 receptor-independent mechanical allodynia. *J Neurosci* 2009;29:2519–2527. [\[Crossref\]](#)
25. Miracourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKCgamma interneurons. *PLoS One* 2007;2:e1116. [\[Crossref\]](#)
26. Dale E, Zhang H, Leiser SC, Xiao Y, Lu D, Yang, CR, Plath N, Sanchez C. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol* 2014;28:891–902. [\[Crossref\]](#)
27. Chayadi E, McConnell BL. Gaining insights on the influence of attention, anxiety, and anticipation on pain perception. *J Pain Res* 2019;12:851–864. [\[Crossref\]](#)
28. Bennabi D, Haffen E, Waes VV. Vortioxetine for Cognitive Enhancement in Major Depression: From Animal Models to Clinical Research. *Front Psychiatry* 2019;10:771. [\[Crossref\]](#)