

Studienprotokoll:  
„Die Behandlung der Depression bei Demenzpatienten – eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse“

Betreuer:

Prof. Dr. Carlos Schönfeldt-Lecuona  
Stellvertretender Leitender Oberarzt

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III  
Universitätsklinikum Ulm  
Leimgrubenweg 12-14  
89075 Ulm

Doktorand:

Sebastian Tobias  
Student der Humanmedizin  
Universität Ulm

# 1. Fragestellung und Hintergrund:

## 1.1 Ziel der Studie:

Die Beurteilung der Wirksamkeit verschiedener Psychopharmaka zur Behandlung einer Depression bei Demenzpatienten.

Dabei sollen verschiedene Wirkstoffklassen von Psychopharmaka (z.B. Antidepressiva und Antidementiva) und verschiedene Formen von Demenzerkrankungen (z.B. Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz) berücksichtigt werden.

## 1.2 Inhaltlicher Hintergrund:

Depression und Demenz sind zwei Krankheitsbilder, die im Alter eine bedeutende Rolle spielen. [9, 15] Dabei können beide Erkrankungen sowohl eigenständig und unabhängig voneinander als auch gleichzeitig als komorbide Störungen auftreten. In vielen Arbeiten wird die Depression als ein Risikofaktor für eine spätere Demenz dargestellt; ebenso scheint die Depression aber auch die Folge einer dementiellen Entwicklung sein zu können. [11, 1] Zudem wird diskutiert, dass das Auftreten einer Depression auch als das erste Zeichen einer entstehenden Demenz verstanden werden könnte. [7]

Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit sollen verschiedene Arten von Psychopharmakotherapie der Depression bei Demenz systematisch recherchiert und miteinander verglichen werden, um die bestmögliche medikamentöse Behandlung dieser häufigen Konstellation zweier unterschiedlicher Entitäten aufzeigen zu können.

## 1.3 Notwendigkeit der Arbeit:

Obwohl viele Patienten, die an einer Demenz erkrankt sind, zusätzlich auch an einer Depression leiden, gibt es kontroverse Aussagen bezüglich der Psychopharmakotherapie der affektiven Störung in diesem Zusammenhang.

Die Studienlage hierzu hat sich bislang als unzureichend erwiesen. Die bestehenden Metaanalysen weisen meist eine große Heterogenität in ihrem Datenmaterial auf, sodass Aussagen zur Therapieempfehlung nur schwierig zu treffen sind. Beispielsweise werden in einer Arbeit von Nelson und Devanand (2011) verschiedene Schweregrade und Formen von Depression und Demenz, die zudem jeweils mit verschiedenen Antidepressiva therapiert wurden, ohne Abgrenzung nebeneinandergestellt. [10] Zudem scheint es auch keine Arbeit zu geben, die neben den Antidepressiva gleichzeitig noch weitere verschiedene Wirkstoffklassen von Medikamenten zur Behandlung der Depression bei Demenz einbezieht. Diese Situation soll zum Anlass genommen werden, um mittels einer systematischen Literaturrecherche den aktuellen Stand der Forschung valide darzustellen und daraus entsprechende Therapieempfehlungen zur Psychopharmakotherapie dieses Kollektivs ableiten zu können.

## 2. Methodik:

### 2.1 Suchstrategie und Durchsuchung der Datenbanken:

Zu Beginn der Arbeit soll eine Literatur-Suchstrategie erstellt werden, um alle möglichen Arbeiten zum Thema „Depression bei Demenz“ aufzufinden. Mit dieser Suchstrategie sollen dann die medizinischen Datenbanken Medline, Embase und Central (Cochrane Central Register of Controlled Trials) auf ihre relevanten Ergebnisse hin durchsucht werden. In die Suche sollen verschiedene Begriffe und Synonyme zu den Themenfeldern „Depression“, „Demenz“ und „Pharmakotherapie“ einbezogen werden und die jeweiligen Blöcke entsprechend miteinander verknüpft werden, um die passenden Arbeiten aufzufinden. Im Anschluss sollen die Ergebnisse mit einem für die jeweilige Datenbank spezifischen Filter (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in Medline [8]; Sensitivity Maximizing Strategy for Embase [14]) auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) hin eingegrenzt werden. Duplikate werden ausgeschlossen. Vor der endgültigen Analyse wird ein Update der Suche durchgeführt. Die Medline-Suchstrategie ist im Anhang dieses Protokolls zu finden.

### 2.2 Auswahl der relevanten Arbeiten:

Die Ergebnisse der Suche in den medizinischen Datenbanken werden mit Hilfe des Literaturorganisationsprogrammes Covidence verwaltet. Die Titel und Abstracts der primären Resultate werden von den zwei Reviewern ST und VM auf ihre inhaltliche Relevanz hin überprüft. Konflikte bei der Bewertung des Materials werden durch Diskussion und gegebenenfalls durch Hinzunahme eines dritten Reviewers (2:1-Entscheidungsprozedur) gelöst. Es werden keine Einschränkungen des Suchzeitraums vorgenommen. Studien, die in anderen Sprachen als deutsch, englisch, französisch, italienisch oder spanisch publiziert wurden, werden ausgeschlossen. Die thematisch passenden Artikel werden dann in die weitere Auswahl eingeschlossen und die zugehörigen Volltexte beschafft, sodass diese Arbeiten auf die untenstehenden Auswahlkriterien hin überprüft werden können. Studien, die die genannten Merkmale nicht aufweisen, werden ausgeschlossen. Die selektierten Ergebnisse können dann letztendlich zur Extraktion des Datenmaterials verwendet werden. Der Auswahlvorgang wird entsprechend den PRISMA-Empfehlungen von 2011 in einem Flussdiagramm dargestellt und dokumentiert. [8]

## 2.2.1 Auswahlkriterien für die Arbeiten:

### 2.2.1.1 Studientypen:

Es sollen alle Artikel in die vergleichende Arbeit eingeschlossen werden, bei denen es sich um randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) zum Thema „Pharmakotherapie der Depression bei Demenz“ handelt.

Vorhandene Metaanalysen und systematische Reviews sollen genutzt werden, um eventuelle zusätzlich existierende RCTs aufzufinden.

### 2.2.1.2 Studienpopulation:

Bei den jeweiligen, durch die Publikationen identifizierten Patienten muss sowohl die Diagnose einer Depression als auch die Diagnose einer Demenz gestellt worden sein. Die depressive Episode oder rezidivierende depressive Störung muss nach den Kriterien von ICD-10 oder DSM-5 (und ihren jeweiligen Vorgängerversionen) bei allen Probanden diagnostiziert sein, damit die entsprechende Studie eingeschlossen werden kann. Dabei soll jeder Schweregrad der diagnostizierten Depression (leicht, mittelgradig und schwer nach ICD bzw. Minor und Major Depression nach DSM) zugelassen werden. Bei der Auswertung soll, wenn möglich, zwischen den verschiedenen Schweregraden differenziert werden. Bipolare Depressionen, depressive Anpassungsstörungen oder nicht näher klassifizierte depressive Syndrome (z.B. durch Schlaganfall, Tumor etc.) werden ausgeschlossen (siehe 2.2.1.4). Das Kriterium Demenz ist erfüllt, wenn diese beim Patienten klar nach ICD oder DSM bzw. nach NINCDS-ADRDA oder NIA-AA diagnostiziert wurde. Dabei sollen die Alzheimer-Demenz, die vaskuläre Demenz, die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD), die Parkinson-Demenz, die Lewy-Körperchen-Demenz und Mischformen dieser Entitäten berücksichtigt werden. Auch hier sollen alle Schweregrade einer gesicherten Demenz eingeschlossen werden. Bei der Auswertung soll, wenn möglich, zwischen den verschiedenen Schweregraden und Formen differenziert werden.

### 2.2.1.3 Interventionsformen und Vergleichsgruppen:

Für die Pharmakotherapie werden alle Präparate der Wirkstoffklassen der Antidepressiva (ATC-Index: N06A sowie N05CH), Antidementiva (N06D), Neuroleptika (N05A) und Benzodiazepine (N05BA und N05CD sowie N05CF), die momentan in Europa und den USA auf dem Markt sind, sowie die Phasenstabilisatoren Lithium (N05AN), Valproat (N03AG01), Lamotrigin (N03AX09), Carbamazepin (N03AF01) und Gabapentin (N03AX12) eingeschlossen. [3] Zur Kontrolle der Intervention kann die Behandlung mit Placebo, anderen Pharmakotherapeutika oder sogenanntes Watchful Waiting dienen. Stimulations- und Trainingsverfahren werden als Kontrolle ausgeschlossen.

### 2.2.1.4 Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen werden alle Studien, bei deren Patienten entweder die Diagnose der Depression oder der Demenz ausbleibt.

Auch Studien an Patienten, deren depressive Symptomatik nicht primär psychiatrischen Ursprungs (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Menopause) ist oder deren neurokognitive Störung nicht primär dem dementiellen Formenkreis (z.B. Folgen eines Schädel-Hirn-

Traumas oder ischämischen Insults, Delir) zugeordnet werden kann, werden ausgeschlossen. Ebenso werden Studien an Patienten mit Dysthymia oder MCI (Mild cognitive impairment) sowie anderen psychiatrischen (z.B. Suchterkrankung bzw. Missbrauch psychotroper Substanzen, Schizophrenie, bipolar-affektive Störung, neurotische Störungen, Intelligenzstörungen) und neurologischen Erkrankungen (z.B. Epilepsie) nicht berücksichtigt. Des Weiteren werden Studien ausgeschlossen, in denen die Patienten mit Arzneimitteln behandelt wurden, deren Zulassung erloschen ist oder deren Vermarktung eingestellt wurde, deren therapeutischer Nutzen nicht gesichert ist oder die sich noch in der klinischen Entwicklung befinden. Auch Studien zur Behandlung mit Gen-, Immun- oder Hormonersatztherapie werden exkludiert. Kohortenstudien, quasiexperimentelle Studien, Fall-Kontroll-Studien, Fallserien und Expertenmeinungen sowie Versuche am Tier werden ebenfalls nicht eingeschlossen.

### 2.2.2 Zielgrößen:

#### 2.2.2.1 Primäres Outcome:

Verbesserung der depressiven Symptomatik bis hin zur Remission. Es soll, wenn möglich, bei der Auswertung im Rahmen einer Subgruppenanalyse zwischen den verschiedenen Schweregraden der Depression und den verschiedenen Schweregraden und Formen der Demenz unterschieden werden.

Der Verlauf wird anhand von Veränderungen in der Auswertung verschiedener anerkannter neuropsychiatrischer Messverfahren beobachtet (z.B. zur Selbstbeurteilung das Beck-Depressionsinventar (BDI), zur Fremdbeurteilung die Hamilton-Depression-Rating-Skala (HDRS) oder die Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala (MADRS) sowie die Cornell-Scale-for-Depression-in-Dementia (CSDD) als spezifisches Messverfahren). Wenn möglich, sollen die Skalen zur Auswertung homogenisiert werden.

#### 2.2.2.2 Sekundäres Outcome:

Verbesserung der kognitiven Leistung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Lebensqualität, Morbidität, Mortalität und sonstige depressionsspezifische Endpunkte. Zur Beurteilung der dementiellen Entwicklung sollen ebenfalls alle anerkannten neuropsychiatrischen Testverfahren zugelassen werden (z.B. der Mini-Mental-Status-Test (MMST), der DemTect, der Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) oder das Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)).

#### 2.2.2.3 Extraktion der Daten:

Folgende Daten sollen aus den verwendeten Studien extrahiert werden: Autor, Herkunftsland, Setting und Kontext der Studien; Anzahl, Alter und Geschlecht der Probanden sowie Form und Schweregrad von Depression und Demenz; Art der Pharmakotherapie inkl. Dosierung, Applikationsform und –dauer sowie Art der Kontrolle; Ergebnisse der neuropsychiatrischen Untersuchungen zu Depression und Demenz vor und nach der Intervention (vgl. primäre und sekundäre Endpunkte); Nebenwirkungen und Limitationen; Information, ob die Depression oder die Demenz primär aufgetreten ist (falls möglich).

### 2.3 Auswertung der relevanten Arbeiten:

Die Extraktion der Daten erfolgt durch zwei unabhängige Reviewer. Mögliche Konflikte werden durch Diskussion und gegebenenfalls durch Hinzunahme eines dritten Reviewers (2:1-Entscheidungsprozedur) gelöst. Bei der Extraktion der Daten werden die Empfehlungen des CONSORT-Statements von 2010 als Grundlage genommen. [13] Dabei werden die Daten in entsprechende Formulare eingetragen, die im Vorfeld dafür entwickelt und getestet wurden. [5]

#### 2.3.1 Bias-Risiko:

Die ausgewählten Studien werden gesichtet und auf ihr Bias-Risiko hin überprüft. Dabei erfolgt eine Beurteilung anhand des sogenannten „Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias“ [4] unter Beachtung der folgenden möglichen Fehlerquellen:

- Selection Bias (Überprüfung der Erzeugung einer Randomisationssequenz und der Geheimhaltung der Zuteilung)
- Performance Bias (Überprüfung der doppelten Verblindung von Studienteilnehmern und Versuchsleitern)
- Detection Bias (Überprüfung der verblindeten Auswertung der Studienergebnisse)
- Attrition Bias (Überprüfung, ob Daten von Endpunkten fehlen)
- Reporting Bias (Überprüfung, ob die Berichterstattung selektiv erfolgt ist)
- sonstige Möglichkeiten von Bias

Die Studien werden hierbei in ein hohes, niedriges oder unklares Bias-Risiko aufgeteilt. [4]

#### 2.3.2 Statistische Heterogenitätsanalyse:

Zur Überprüfung der statistischen Heterogenität soll ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt werden. [2]

#### 2.3.3 Beurteilung des Behandlungseffekts:

Bei ausreichender Homogenität der Studien wird eine Metaanalyse durchgeführt, im Falle einer zu großen Heterogenität erfolgt die Auswertung deskriptiv.

#### 2.3.4 Unit-of-Analysis-Issues:

Bei Cross-Over-Studien mit mehr als einer Intervention je Proband wird überprüft, ob eine ausreichende Behandlungspause zwischen den einzelnen Versuchsabschnitten eingehalten wurde, um einen Carry-Over-Effekt zu vermeiden. Kann dieser nicht ausgeschlossen werden, wird nur die erste Interventionsstufe in der Auswertung berücksichtigt. [6]

#### 2.3.5 Fehlende Daten:

Fehlende Daten sollen, wenn möglich, bei den Primärautoren der jeweiligen Studien angefordert werden. [6]

### 2.3.6 Subgruppenanalyse:

Wenn möglich, soll eine Subgruppenanalyse der verschiedenen Schweregrade der Depression sowie der verschiedenen Schweregrade und Formen der Demenz erfolgen. Zudem sollen die einzelnen Wirkstoffgruppen der Pharmakotherapeutika gesondert betrachtet werden. Auch die Aspekte Funktionalität und Frailty sollen nach Möglichkeit untersucht werden.

### 2.3.7 Datensynthese und Darstellung der Ergebnisse:

Die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage des Cochrane-Handbuchs und der PRISMA- und CONSORT-Empfehlungen. Dabei soll das Programm Review Manager (RevMan) 5 der Cochrane-Community verwendet werden. Die Ergebnisse sollen in Form einer Metaanalyse bzw. einer systematischen Übersichtsarbeit dargestellt werden. Anhand der Leitlinien der GRADE-Arbeitsgruppe wird der Evidenzgrad der Arbeit beurteilt. [12]

## 3. Zeitlicher Ablauf:

- April 2018: Beginn Erstellung der Suchstrategie
- Juni 2018: Beginn Titel- und Abstract-Screening
- Oktober 2018: Beginn Volltext-Screening und Datenextraktion

## 4. Anhang:

### 4.1 Literaturverzeichnis:

- 1: vgl. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, et al.: Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 1-8.
- 2: vgl. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). (18.07.2018)
- 3: vgl. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Erstellt durch den GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Herausgegeben durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Available from <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arsneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>. (24.10.2018)
- 4: vgl. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). (18.07.2018)
- 5: vgl. Higgins JPT, Deeks JJ (editors). Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). (18.07.2018)
- 6: vgl. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG (editors). Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). (19.07.2018)
- 7: vgl. Kitching D: Depression in Dementia. *Aust Prescr* 2015;38:209–11.
- 8: vgl. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). (17.07.2018)
- 9: vgl. Luppá M, Sikorski C, Luck T, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life - systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2012;136(3):212-21.
- 10: vgl. Nelson C, Devanand D: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressant Studies in People with Depression and Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:577-585.
- 11: vgl. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(5):530-8.
- 12: vgl. Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March

2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). (19.07.2018)

13: vgl. Schulz K, Altman D, Moher D: CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332. Available from <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>. (19.07.2018)

14: vgl. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *Journal of the Medical Library Association* 2006; 94: 41-47. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1324770/>. (17.07.2018)

15: vgl. Ziegler U, Doblhammer G: Prevalence and incidence of dementia in Germany - a study based on data from the public sick funds in 2002. *Gesundheitswesen* 2009; 71: 281-290.

#### 4.2 Medline-Suchstrategie:

- 1) Depression/
- 2) depressi\*.ti,ab,kf.
- 3) exp Depressive Disorder/
- 4) melancholi\*.ti,ab,kf.
- 5) exp Affective disorder/
- 6) (affective disorder\*).ti,ab,kf.
- 7) 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
- 8) exp Dementia/
- 9) dement\*.ti,ab,kf.
- 10) Alzheimer Disease/ or (alzheimer\* or ad).ti,ab,kf.
- 11) Cognitive Dysfunction/ or (cognitive dysfunction\*).ti,ab,kf.
- 12) exp Cognition Disorders/
- 13) (cognition disorder\*).ti,ab,kf.
- 14) exp Memory Disorders/
- 15) (memory disorder\*).ti,ab,kf.
- 16) amentia\*.ti,ab,kf. or neurodegenerati\*.ti,ab,kf. or (frontotemporal lobar degeneration\*).ti,ab,kf. or (brain degeneration\*).ti,ab,kf. or (mental degeneration\*).ti,ab,kf. or (mental deterioration\*).ti,ab,kf. or (cognitive deficit\*).ti,ab,kf. or (cognitive defect\*).ti,ab,kf. or (cognitive decline\* or cognitive impair\* or cerebral insuff\*).ti,ab,kf. or (organic brain disease\*).ti,ab,kf. or (organic brain syndrom\*).ti,ab,kf.
- 17) 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
- 18) exp Drug Therapy/
- 19) (drug therap\*).ti,ab,kf.
- 20) (pharmacotherap\* or pharmaco-therap\*).ti,ab,kf.
- 21) medication\*.ti,ab,kf.
- 22) drug\*.ti,ab,kf.
- 23) exp Antidepressive Agents/
- 24) (antidepress\* or anti-depress\* or thymolept\* or thymoanalept\* or thymolyt\* or psychoenergiz\* or psychostim\*).ti,ab,kf.
- 25) exp Antidepressive Agents, Tricyclic/

- 26) (tricyclic\* or tca\* or nsmri\*).ti,ab,kf.
- 27) exp Adrenergic Uptake Inhibitors/
- 28) ((adrenergic uptake inhib\*) or (adrenergic reuptake inhib\*) or (adrenergic re-uptake inhib\*) or (neurotransmitter uptake inhib\*) or (neurotransmitter reuptake inhib\*) or (neurotransmitter re-uptake inhib\*)).ti,ab,kf.
- 29) Imipramine/ or (imipramin\* or tofranil\*).ti,ab,kf,nm. or Clomipramine/ or (clomipramin\* or anafranil\* or clomicalm\*).ti,ab,kf,nm. or Amitriptyline/ or (amitriptylin\* or saroten\* or amineurin\* or tryptizol\* or elavil\* or endep\* or etaftron\* or laroxy\* or equilibrin\* or amioxid\* or ambivalon\*).ti,ab,kf,nm. or Doxepin/ or (doxepin\* or aponal\* or sinequan\* or adapin\*).ti,ab,kf,nm. or Opipramol/ or (opipramol\* or insidon\*).ti,ab,kf,nm. or Trimipramine/ or (trimipramin\* or stangyl\* or surmontil\*).ti,ab,kf,nm. or Desipramine/ or (desipramin\* or pertofran\* or petylyl\* or norpramin\*).ti,ab,kf,nm. or Nortriptyline/ or (nortriptylin\* or nortrilen\* or pamelor\* or aventyl\*).ti,ab,kf,nm. or (dibenzepin\* or noveril\* or victoril\*).ti,ab,kf,nm. or Dothiepin/ or (dothiepin\* or dosulepin\* or harmomed\* or prothiaden\*).ti,ab,kf,nm. or Lofepramine/ or (lofepramin\* or gamonil\* or gamanil\* or lomont\*).ti,ab,kf,nm. or Protriptyline/ or (protriptylin\* or vivactil\* or concordin\*).ti,ab,kf,nm. or Iprindole/ or (iprindol\* or prondol\* or galatur\* or tertran\*).ti,ab,kf,nm. or (melitracen\* or adaptol\* or dixeran\* or trausabun\* or deanxit\* or melixeran\* or thymeol\*).ti,ab,kf,nm. or (butriptylin\* or evadyne\*).ti,ab,kf,nm. or Amoxapine/ or (amoxapin\* or defanyl\* or asendin\* or asendis\* or demolox\*).ti,ab,kf,nm. or (dimetacrin\* or dimetracin\* or istonil\* or linostil\* or istonyl\* or miroistonil\*).ti,ab,kf,nm. or (amineptin\* or survector\* or maneon\*).ti,ab,kf,nm. or (quinupramin\* or kevopril\* or kinupril\* or adeprim\* or quinuprin\*).ti,ab,kf,nm. or (nitroxazepin\* or sintamil\*).ti,ab,kf,nm. or (noxiptilin\* or agedal\* or elronon\* or nogedal\*).ti,ab,kf,nm. or (pipofezin\* or azafen\* or azaphen\*).ti,ab,kf,nm.
- 30) exp Antidepressive Agents, Second-Generation/
- 31) (tetracyclic\* or teca\*).ti,ab,kf.
- 32) Maprotiline/ or (maprotilin\* or ludiomil\*).ti,ab,kf,nm. or Mianserin/ or (mianserin\* or tolvin\* or tolvon\* or miabene\* or bolvidon\* or norval).ti,ab,kf,nm.
- 33) (alpha-2-antag\* or (noradrenergic and specific serotonergic antidepr\*) or nassa\*).ti,ab,kf.
- 34) (mirtazapin\* or remergil\* or remeron\*).ti,ab,kf,nm. or (setiptilin\* or tecipul\*).ti,ab,kf,nm.
- 35) exp Serotonin Uptake Inhibitors/
- 36) ((selective adj2 (serotonin or 5ht or 5-ht or 5-hydroxytryptamine or 5-hydroxy-tryptamine) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib\*) or ((serotonin or 5ht or 5-ht or 5-hydroxytryptamine or 5-hydroxy-tryptamine) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib\*) or (serotonin inhib\*) or ssri\*).ti,ab,kf.
- 37) Citalopram/ or (citalopram\* or cipramil\* or apertia\* or cipram\* or citor\* or citalon\* or celexa\* or seropram\*).ti,ab,kf,nm. or (escitalopram\* or ciprale\* or lexapro\*).ti,ab,kf,nm. or Fluoxetine/ or (fluoxetin\* or fluctin\* or fluox\* or fluneurin\* or felicism\* or prozac\* or symbyax\*).ti,ab,kf,nm. or Fluvoxamine/ or (fluvoxamin\* or fevarin\* or floxyfral\* or felixsan\* or luvox\*).ti,ab,kf,nm. or Paroxetine/ or (paroxetin\* or tagonis\* or seroxat\* or ennos\* or paroxat\* or allenopar\* or glaxopar\* or paluxetil\* or parocetan\* or paxil).ti,ab,kf,nm. or

- Sertraline/ or (sertralin\* or zoloft\* or tresleen\* or gladem\* or lustral\* or adjuvin\*).ti,ab,kf,nm.
- 38) ((selective adj2 (norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib\*) or ((norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib\*) or snri\* or nri\* or neri\* or nari\*).ti,ab,kf.
- 39) (reboxetin\* or edronax\* or solvex\*).ti,ab,kf,nm. or Viloxazine/ or (viloxazin\* or viloxacin\* or vivalan\*).ti,ab,kf,nm. or (teniloxazin\* or lucelan\* or metatone\*).ti,ab,kf,nm.
- 40) exp "serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors"/
- 41) ((selective adj2 (serotonin or 5ht or 5-ht or 5-hydroxytryptamine or 5-hydroxy-tryptamine or norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib\*) or ((serotonin or 5ht or 5-ht or 5-hydroxytryptamine or 5-hydroxy-tryptamine or norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib\*) or ssnri\*).ti,ab,kf.
- 42) Venlafaxine Hydrochloride/ or (venlafaxin\* or trevilor\* or efectin\* or effexor\* or efexor\*).ti,ab,kf,nm. or Duloxetine Hydrochloride/ or (duloxetin\* or cymbalta\*).ti,ab,kf,nm. or (milnacipran\* or ixel\* or dalcipran\* or savella\*).ti,ab,kf,nm. or Desvenlafaxine Succinate/ or (desvenlafaxin\* or pristiq\*).ti,ab,kf,nm. or (levomilnacipran\* or fetzima\*).ti,ab,kf,nm.
- 43) exp Dopamine Uptake Inhibitors/
- 44) ((selective adj2 (dopamine or norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib\*) or ((dopamine or norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib\*) or sndri or ndrri\*).ti,ab,kf.
- 45) Bupropion/ or (bupropion\* or elontril\* or wellbutrin\* or zyban\*).ti,ab,kf,nm. or Nomifensine/ or (nomifensin\* or merital\* or alival\*).ti,ab,kf,nm.
- 46) ((serotonin antagonists and uptake inhib\*) or (serotonin antagonists and reuptake inhib\*) or (serotonin antagonists and re-uptake inhib\*) or sari\*).ti,ab,kf.
- 47) Trazodone/ or (trazodon\* or trittico\* or thombran\* or desyrel\*).ti,ab,kf,nm. or (nefazodon\* or nefadar\* or dutonin\* or serzon\*).ti,ab,kf,nm.
- 48) ((serotonin modulators and stimulator\*) or sms\*).ti,ab,kf.
- 49) Vilazodone Hydrochloride/ or (vilazodon\* or viibryd\*).ti,ab,kf,nm. or (vortioxetin\* or trintellix\*).ti,ab,kf,nm.
- 50) exp Monoamine oxidase inhibitors/
- 51) ((monoamine oxidase inhib\*) or (monoamino oxidase inhib\*) or (mao inhib\*) or maoi\* or rima\*).ti,ab,kf.
- 52) Moclobemide/ or (moclobemid\* or aurorix\* or moclo\* or aurobemid\* or manerix\*).ti,ab,kf,nm. or Tranylcypromine/ or (tranylcypromin\* or jatrosom\* or parnat\* or parstelin\* or parmodalin\* or stelapar\*).ti,ab,kf,nm. or Phenelzine/ or (phenelzin\* or phenelcin\* or nardil\* or nardelzin\*).ti,ab,kf,nm. or Isocarboxazid/ or (isocarboxazid\* or isocarboxacid\* or marplan\* or enerzer\* or marplon\*).ti,ab,kf,nm.
- 53) (agomelatin\* or valdoxan\*).ti,ab,kf,nm. or Melatonin/ or (melatonin\* or circadin\*).ti,ab,kf,nm. or Hypericum/ or (st john\* or stjoh\* or saint john\* or saintjohn\* or hypericum\* or jarsin\*).ti,ab,kf,nm. or Tryptophan/ or (tryptophan\* or kalma or tryptan or optimax\* or aminomin\*).ti,ab,kf,nm.
- 54) exp Nootropic Agents/

- 55) (nootrop\* or antidement\* or (cognitive enhance\*) or encephalotrop\* or (memory drug\*)).ti,ab,kf.
- 56) Ginkgo biloba/ or (ginkgo\* or egb761\* or tebonin\* or tebokan\* or symfona\* or tebofortin\* or rezirkan\*).ti,ab,kf,nm.
- 57) exp Cholinesterase Inhibitors/
- 58) ((cholinesterase inhib\*) or (acetylcholinesterase inhib\*) or anti-cholinesteras\* or anticholinesteras\*).ti,ab,kf.
- 59) Rivastigmine/ or (rivastig\* or exelon\*).ti,ab,kf,nm. or Galantamine/ or (galantamin\* or reminyll\* or nivalin\* or razadyn\* or lycoremin\*).ti,ab,kf,nm. or (donepezil\* or aricept\*).ti,ab,kf,nm.
- 60) nmda-antag\*.ti,ab,kf.
- 61) Memantine/ or (memantin\* or axura\* or ebixa\* or namenda\*).ti,ab,kf,nm.
- 62) exp Neuroprotective Agents/
- 63) neuroprotect\*.ti,ab,kf.
- 64) Piracetam/ or (piracetam\* or normabrain\* or cerepar\* or breinox\* or dinagen\* or lucetam\* or oikamid\*).ti,ab,kf,nm.
- 65) exp Dihydroergotoxine/
- 66) Ergoloid mesylates/ or (dihydroergotoxin\* or hydergin\* or ergoloid mesyl\*).ti,ab,kf,nm. or Nimodipine/ or (nimodipin\* or nimotop\*).ti,ab,kf,nm.
- 67) (mood stabiliz\*).ti,ab,kf.
- 68) Lithium/ or Lithium carbonate/
- 69) exp Lithium compounds/
- 70) (lithium\* or quilonum\* or hypnorex\* or eskalith\* or lithobid\*).ti,ab,kf,nm. or Valproic acid/ or (valpro\* or ergenyl\* or orfiril\* or convulex\* or leptilan\* or depakot\* or epilim or stavzor\*).ti,ab,kf,nm. or (lamotrigin\* or lamictal\*).ti,ab,kf,nm. or Carbamazepine/ or (carbamazepin\* or tegretol\* or tegretal\* or timonil\* or finlepsin\* or sirtal or fokalepsin\*).ti,ab,kf,nm. or (gabapentin\* or neurontin\*).ti,ab,kf,nm.
- 71) exp Antipsychotic Agents/
- 72) (antipsychot\* or neurolept\*).ti,ab,kf.
- 73) Chlorpromazine/ or (chlorpromazin\* or chlorpromacin\* or propaphenin\* or largactil\* or thorazin\*).ti,ab,kf,nm. or Chlorprothixene/ or (chlorprothixen\* or chlorprotixen\* or truxal\* or cloxan\* or taractan\*).ti,ab,kf,nm. or Methotrimeprazine/ or (methotrimeprazin\* or methotrimepracin\* or levomepromazin\* or levomepromacin\* or laevomepromazin\* or neurocil\* or nosinan\* or nozinan\* or levoprom\*).ti,ab,kf,nm. or (melperon\* or eunerpan\* or bunil\* or buronil\*).ti,ab,kf,nm. or Perazine/ or (perazin\* or peracin\* or taxilan\*).ti,ab,kf,nm. or (pipamperon\* or dipiperon\* or dipiperal\* or piperonil\* or propitan\*).ti,ab,kf,nm. or Promazine/ or (promazin\* or promacin\* or sinophenin\* or sparine\*).ti,ab,kf,nm. or Promethazine/ or (promethazin\* or promethacin\* or atosil\*).ti,ab,kf,nm. or Sulpiride/ or (sulpirid\* or dogmatil\* or sulpi\* or eglonyl\*).ti,ab,kf,nm. or Thioridazine/ or (thioridazin\* or thioridacin\* or melleril\* or mellaril\*).ti,ab,kf,nm. or (zuclopenthixol\* or zuclopentixol\* or clopixon\*).ti,ab,kf,nm. or Benperidol/ or (benperidol\* or glianimon\* or frenactyl\*).ti,ab,kf,nm. or Droperidol/ or (droperidol\* or xomolix\* or droleptan\* or dridol\* or inapsin\* or innovar\*).ti,ab,kf,nm. or Flupenthixol/ or (flupenthixol\* or flupentixol\* or fluaxol\* or depixon\*).ti,ab,kf,nm. or Fluphenazine/ or (fluphenazin\* or fluphenacin\* or dapotum\* or lyogen\* or prolixin\* or

- modecat\*).ti,ab,kf,nm. or Haloperidol/ or (haloperidol\* or haldol\*).ti,ab,kf,nm. or Perphenazine/ or (perphenazin\* or perphenacin\* or decentan\* or trilaforon\*).ti,ab,kf,nm. or Spiperone/ or (spiperon\* or spiroperidol\* or spiroperitan\*).ti,ab,kf,nm. or Raclopride/ or (racloprid\*).ti,ab,kf,nm. or (prothipendyl\* or dominal\*).ti,ab,kf,nm. or (bromperidol\* or impromen\* or bromidol\* or bromodol\*).ti,ab,kf,nm. or Pimozide/ or (pimozid\* or pimocid\* or orap\*).ti,ab,kf,nm. or Clopenthixol/ or (clpenthixol\* or clpenthixol\* or sordinol\* or ciatyl\*).ti,ab,kf,nm. or Triflupromazine/ or (triflupromazin\* or triflupromacin\* or psyquil\* or vesprin\*).ti,ab,kf,nm. or Trifluoperazine/ or (trifluoperazin\* or trifluoperazin\* or trifluoperacin\* or stelazin\* or jatroneural\* or eskazinyli\* or modalina\* or terfluzin\*).ti,ab,kf,nm. or Trifluoperidol/ or (trifluoperidol\* or triperidol\*).ti,ab,kf,nm. or Reserpine/ or (reserpin\* or briserin\* or brinerdin\* or dysto-loges\* or hygroton-reserpin\* or homviotensin\* or raudixin\* or serpalan\* or serpasil\*).ti,ab,kf,nm. or Acepromazine/ or (acepromazin\* or acepromacin\* or atravet\* or acezin\*).ti,ab,kf,nm.
- 74) (amisulprid\* or solian\* or amazeo\* or amiprid\* or amival\* or soltus\* or sulphitac\* or sulphix\*).ti,ab,kf,nm. or Aripiprazole/ or (aripiprazol\* or abilify\*).ti,ab,kf,nm. or Clozapine/ or (clozapin\* or leponex\* or clozaril\*).ti,ab,kf,nm. or (olanzapin\* or zyprexa\* or ozace\* or lanzek\*).ti,ab,kf,nm. or Quetiapine Fumarate/ or (quetiapin\* or seroquel\*).ti,ab,kf,nm. or Risperidone/ or (risperidon\* or risperdal\* or zepidon\*).ti,ab,kf,nm. or (ziprasidon\* or zeldox\* or geodon\*).ti,ab,kf,nm. or (zotepin\* or nipolept\*).ti,ab,kf,nm. or (paliperidon\* or invega\*).ti,ab,kf,nm. or (sertindol\* or serdolect\*).ti,ab,kf,nm. or Lurasidone Hydrochloride/ or (lurasidon\* or latuda\*).ti,ab,kf,nm. or (brexpiprazol\* or rexulti\*).ti,ab,kf,nm.
- 75) Fluspirilene/ or (fluspirilen\* or redeptin\*).ti,ab,kf,nm. or (olanzapine pamoat\* or zypadhera\*).ti,ab,kf,nm. or Paliperidone palmitate/ or (paliperidone palmitat\* or xeplion\* or trevicta\*).ti,ab,kf,nm.
- 76) exp Tranquilizing Agents/  
 77) tranquil\*.ti,ab,kf.
- 78) exp Benzodiazepines/  
 79) benzodiaz\*.ti,ab,kf.
- 80) Midazolam/ or (midazolam\* or dormicum\* or hypnovel\* or dormonid\*).ti,ab,kf,nm. or Triazolam/ or (triazolam\* or halcion\* or rilamir\*).ti,ab,kf,nm. or (brotizolam\* or lendormin\* or dormex\* or sintonal\* or noctilan\*).ti,ab,kf,nm. or Oxazepam/ or (oxazepam\* or oxacepam\* or adumbran\* or seresta\* or serax\* or serenid\* or serepax\* or sobril\* or oxabenz\* or oxapax\* or oxascand\* or opamox\*).ti,ab,kf,nm. or Temazepam/ or (temazepam\* or temacepam\* or neodorm\* or restoril\* or normison\* or euhypnos\*).ti,ab,kf,nm. or (lormetazepam\* or lormetacepam\* or noctamid\* or ergocalm\* or loretam\* or loramet\* or pronoctan\*).ti,ab,kf,nm.
- 81) Alprazolam/ or (alprazolam\* or tafil\* or xanax\* or helex\* or xanor\* or frankimazin\* or onax\* or alprox\* or misar or solanax\*).ti,ab,kf,nm. or Bromazepam/ or (bromazepam\* or bromacepam\* or lexotanil\* or normoc or bromazanil\* or lectopam\* or lexaurin\* or lexatin\* or lexotan\*).ti,ab,kf,nm. or Chlordiazepoxide/ or (chlordiazepoxid\* or chlordiacepoxid\* or multum\* or librium\* or risolid\* or elenium\*).ti,ab,kf,nm. or (clobazam\* or frisium\* or onfi\* or urbanol\*).ti,ab,kf,nm. or Clonazepam/ or (clonazepam\* or clonacepam\* or

rivotril\* or rivatril\* or antelepsin\* or klonopin\* or iktorivil\* or paxam\*).ti,ab,kf,nm. or Clorazepate Dipotassium/ or (clorazepat\* or cloracepat\* or tranxilium\* or tranxen\*).ti,ab,kf,nm. or Diazepam/ or (diazepam\* or diacepam\* or valium\* or diazep\* or valiquid\* or antenex\* or apaurin\* or apzepam\* or apozepam\* or hexalid\* or normabel\* or stesolid\* or stedon\* or vival or valaxona\*).ti,ab,kf,nm. or Flunitrazepam/ or (flunitrazepam\* or flunitracepam\* or rohypnol\* or fluni\* or hipnosedon\* or vulbegal\* or fluscand\* or flunipam\* or ronal or rohydorm\* or hypnodorm\*).ti,ab,kf,nm. or Flurazepam/ or (flurazepam\* or fluracepam\* or dalmadorm\* or dalmane\* or fluzepam\*).ti,ab,kf,nm. or Lorazepam/ or (lorazepam\* or loracepam\* or tavor\* or ativan\* or orfidal\* or lorenin\* or lorsilan\* or temesta\* or lorabenz\*).ti,ab,kf,nm. or Medazepam/ or (medazepam\* or medacepam\* or rudotel\* or nobrium\* or ansilan\* or mezapam\* or raporan\*).ti,ab,kf,nm. or Nitrazepam/ or (nitrazepam\* or nitracepam\* or imeson\* or mogadon\* or alodorm\* or pacisyn\* or dumolid\* or nitrazadon\*).ti,ab,kf,nm. or Prazepam/ or (prazepam\* or pracepam\* or demetrin\* or lysanxia\* or centrax\*).ti,ab,kf,nm. or (tetrazepam\* or tetracepam\* or musaril\* or myolastan\*).ti,ab,kf,nm.

82) (zaleplon\* or starnoc\*).ti,ab,kf,nm. or (zolpidem\* or stilnox\* or zoldem\* or zolpinox\* or ambien or nytamel\* or sanval\* or stilnoct\* or sublinox\* or xolnox\* or zolnod\*).ti,ab,kf,nm. or (zopiclon\* or ximovan\* or somnosan\* or imovan\* or rhoan\* or zileze\* or zimoclon\* or zimovan\* or zotipan\* or zorclon\* or zopiklon\*).ti,ab,kf,nm. or Buspirone/ or (buspiron\* or busp\* or anxut\* or buspar\*).ti,ab,kf,nm.

83) 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82

84) randomi#ed controlled trial.pt.

85) controlled clinical trial.pt.

86) randomi#ed.ab.

87) randomly.ab.

88) trial.ab.

89) placebo.ab.

90) groups.ab.

91) drug therapy.fs.

92) 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91

93) exp animals/ not humans/

94) 92 not 93

95) 7 and 17 and 83

96) 94 and 95