



**TURUN
YLIOPISTO**

Masennus ja Alzheimerin tauti - yhdistävät mekanismit ja riskitekijät sekä mahdollinen syy-seuraussuhde

Kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Lääketieteellinen tiedekunta, kliininen laitos

Kevätlukukausi 2026

Laatija: Anna Rask

Vastuuhjaaja: Apulaisprofessori Noora Scheinin

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

RASK, ANNA: Masennus ja Alzheimerin tauti - yhdistävät mekanismit ja riskitekijät sekä mahdollinen syy-seuraussuhde

Syventävien opintojen kirjallinen työ, s. 64
Psykiatria
Toukokuu 2026

Tässä kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa perehdytään masennuksen ja Alzheimerin taudin yhteyteen. Suurin osa aineistosta koostuu englanninkielisistä alkuperäistutkimuksista, systemaattisista katsauksista ja meta-analyyseistä, jotka ovat haettavissa PubMed-tietokannasta. Lisäksi on hyödynnetty Depression Käypä Hoito -suositusta ja Oppiportin Psykiatria-oppikirjaa.

On havaittu, että masennus lisää riskiä sairastua Alzheimerin tautiin. Useita teorioita on kehitelty yhteyden luonteesta, joiden mukaan masennusta voidaan pitää Alzheimerin taudin esioireena tai toisaalta sen kausaalisenä riskitekijänä. Näiden erottelu tuottaa haasteita, sillä Alzheimerin patofysiologiset muutokset voivat kehittyä jopa vuosikymmeniä ennen kliinisen sairauden puhkeamista. Molemmat sairaudet ovat monitekijäisiä ja niillä on myös yhteisiä riskitekijöitä, kuten esimerkiksi sydän- ja verisuonisairaudet ja unihäiriöt. Kausaliteettiteoriaa tukee uskottavat biologiset mekanismit, joiden kautta masennuksessa voisi tapahtua Alzheimerin taudille altistavia patofysiologisia muutoksia: masennuksessa esiintyy esimerkiksi neuroinflammaatiota ja hippokampusten pienenemistä. Masennus voi itsessään myös aiheuttaa kognitiivisia oireita. Mendelististä satunnaistamista hyödyntäen on myös tutkittu näiden sairauksien yhteyttä, mutta varmaa yksiselitteistä näyttöä kausaalille yhteydelle ei toistaiseksi ole.

Masennuksen hoidon vaikutusta Alzheimerin taudin riskiin on tutkittu vaihtelevin tuloksin. Joitakin viitteitä on siitä, että masennuslääkkeet pienentäisivät Alzheimerin taudin riskiä. Tämä saattaa selittyä sillä, että ne vähentävät neuroinflammaatiota ja lisäävät hermostokasvutekijöiden pitoisuuksia. Toisaalta on myös saatu päinvastaisia tuloksia niiden tehosta muistisairauksien ehkäisyssä, ja suurempi beeta-amyloidikertymä aivokuorella saattaa ennakoida heikompa masennuslääkevastetta. Hoitoresistentti tai toistuva masennus nousee usein esille Alzheimerin taudin erityisenä riskitekijänä. Hoitoresistentin masennuksen hoitomuotojen, kuten sähköhoidon ja magneettistimulaation vaikutusta Alzheimerin taudin riskiin ei tunneta, mutta niilläkin on osoitettu tulehdusta vähentäviä ja neurogeneesiä ilmeisesti edistäviä vaikutuksia.

Masennus on todennäköisesti heterogeeninen sairaus, jonka tietyt tautimuodot saattavat altistaa Alzheimerin taudille, mutta yhteyden tarkka luonne ja masennuksen hoidon vaikutus jäävät nykytiedon puitteissa epäselviksi. Sairauksien ehkäisyssä korostuvat riskitekijöiden kokonaisvaltainen hoito ja ehkäisy. Tärkeitä ovat esimerkiksi kardiovaskulaaririskitekijöiden hoito, laadukas unen saanti ja säännöllinen liikunta.

Avainsanat: masennus, Alzheimerin tauti, riskitekijät

Sisällys

1 JOHDANTO	2
2 ESIOIREAJATUKSESTA ETEENPÄIN	4
3 MASENNUS KAUSAALISENA RISKITEKIJÄNÄ?	6
3.1 Keski-ikä ja nuoren aikuisiän masennus	6
3.2 Mahdolliset mekanismit	7
3.2.1 Neuroinflammaatio ja neurogeneesi	7
3.2.2 HPA-akselin säätelyhäiriö	14
3.2.3 Uni	18
3.3 Masennuksen hoidon vaikutus Alzheimerin taudin riskiin	20
4 YHTEISET RISKI- JA SUOJAAVAT TEKIJÄT	24
4.1 Yhteiset riskitekijät	24
4.1.1 Vaskulaariterveys	24
4.1.2 Genetiikka	28
4.2 Yhteiset suojaavat tekijät	30
4.2.1 Kognitiivinen reservi	30
4.2.2 Liikunta	31
5 LOPUKSI	33
LÄHTEET	36

1 JOHDANTO

Masennus ja Alzheimerin tauti ovat yleisiä, sekä yhteiskunnalle että yksilölle merkittäviä sairauksia. Alzheimerin tauti on yleisin muistisairaus: maailmanlaajuisesti sitä sairasti noin 50 miljoonaa ihmistä vuonna 2018, ja tämän määrän on arvioitu kolminkertaistuvan vuoteen 2050 mennessä (Scheltens ym. 2021). Perinteiset patofysiologiset löydökset Alzheimerin taudissa ovat aivojen beeta-amyloidiproteiinista (A β) muodostuneet kertymät eli amyloidiplakit ja hyperfosforyloituneen tau-proteiinin muodostamat neurofibrillivyyhdit (Singh ym. 2024). Neurodegeneraation ajatellaan johtuvan näiden kertymisestä aivokudokseen, mutta muutosten aikataulut ja keskinäiset syy-seuraussuhteet ovat vielä tuntemattomia. Nykyteorian mukaan A β alkaa kertyä taudin prekliinisessä vaiheessa samaan aikaan kuin muun muassa mikrogliavälitteinen neuroinflammaatio ja vaskulaariset muutokset vaurioittavat aivoja (Scheltens ym. 2021). A β esiintyy eripituisina peptideinä, joista erityisesti A β 42-peptidi on osoittautunut herkästi aggregoituvaksi verrattuna esimerkiksi A β 40-peptidiin. Alzheimerin taudissa aivo-selkäydinnesteen A β 42/A β 40-suhde laskee tyypillisesti. Tämän ajatellaan selittyvän A β 42:n kertymisellä plakkeihin, jolloin liukoinen osuus pienenee. Alhainen A β 42/A β 40-suhde korreloikin suurempaan PET-kuvantamisella todettavaan amyloidikertymään aivoissa. (Kepp ym. 2023) Seuraavana tau-proteiini kertyy edistään tautiprosessia. Magneettikuvauksella voidaan näiden muutosten seurauksena todeta ohimolohkon atrofiaa, ja 18F-fluorodeoksiglukoosi-PET-kuvantamisella (18FDG-PET) on osoitettavissa posteriorisen pihtipoimun sekä ohimopäälakilohkon hypometaboliaa. (Scheltens ym. 2021) Hippokampus, joka on tärkeä rakenne muistin kannalta, kuuluu Alzheimerin taudissa ensimmäisiin atrofioituviin aivoalueisiin (Jack ym. 2002; van de Pol ym. 2006).

Alzheimerin taudin yleisin ilmentymismuoto on sporadinen, myöhään (65 ikävuoden jälkeen) alkava, amnestinen (muistipainotteinen) muoto, ja sen tärkeimmät riskitekijät ovat korkea ikä ja apolipoproteiini E:n ϵ 4-alleelin (ApoE ϵ 4) kantajuus (Scheltens ym. 2021). Sporadisen etiologian lisäksi tunnetaan vallitsevasti periytyviä geenimuutoksia, jotka ovat noin 1-2 % tapauksista kattavan perinnöllisen, varhemmin alkavan tautimuodon taustalla. Nämä mutaatiot koskevat APP:n eli A β :n esiasteproteiinin (amyloid precursor protein) sekä preseniliini 1:n ja 2:n geenejä. (Erkinjuntti ym. 2015) Tässä opinnäytetyössä keskitytään sporadiseen tautimuotoon. Parantavaa hoitoa ei Alzheimerin tautiin ainakaan vielä ole kehitetty, mutta oireenmukaisena hoitona käytetään asetyylikoliiniesteraasin estäjiä (AKE-estäjiä eli donepetsiili, rivastigmiini ja galantamiini) sekä memantiinia (NMDA-reseptoriantagonisti) (Livingston ym. 2024). Kehitys etenee kuitenkin vilkkaasti, ja uusimmilla Alzheimerin taudin lääkkeillä pyritään muokkaamaan tautiprosessia: monoklonaaliset vasta-aineet, kuten lekanemabi ja donanemabi, sitovat A β :a vähentäen sen kertymistä ja hidastaen kognition heikkenemistä (Rafii ja Aisen 2025).

Masennuksesta kärsii noin 5-7 % suomalaisesta väestöstä joka vuosi. Sen ydinoireisiin kuuluvat masentunut mieliala, poikkeuksellinen (uupumustasoinen) väsymys ja mielihyvän puute. (Isometsä 2023) On pitkään ajateltu, että masennus johtuu aivojen monoamiinivälittäjäaineiden vähäisyydestä ja niiden kautta toimivien järjestelmien toimintahäiriöstä. Serotoniinilla ja noradrenaliinilla on keskeinen rooli tässä niin sanotussa monoamiinihypoteesissa. (Krishnan ja Nestler 2008) 1990-luvulla kehitettiin useita masennuslääkkeitä, jotka vaikuttavat näihin järjestelmiin: yleisimpiin masennuslääkeryhmiin kuuluvat muun muassa selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja trisykliset masennuslääkkeet (TCA) (Isometsä 2023). On kuitenkin havaittu, että niiden terapeuttinen vaikutus ilmenee viiveellä, vaikka synapsiraon välittäjäainepitoisuudet nousevat heti. Tämän vuoksi ajatellaan nykyään, että monoamiinihypoteesi ei yksinään riitä selittämään masennuksen patofysiologiaa, ja on muun muassa ehdotettu, että masennuslääkkeillä on anti-inflammatorisia ja neuroplastisiteettia edistäviä vaikutuksia. (Pastis, Santos, ja Paruchuri 2024) Kaikista masentuneista noin 30 %:lla on hoitoresistentti tauti, jossa ei saada riittävää hoitovastetta esimerkiksi psykoterapialla ja kokeilemalla eri lääkevaihtoehtoja. Hoitoresistentissä masennuksessa voidaan tehostaa hoitoa muun muassa lisäämällä (es-)ketamiini perinteisen masennuslääkehoidon rinnalle, tai hyödyntämällä transkraniaalista magneettistimulaatiota (TMS) tai aivojen sähköhoitoa (ECT, electroconvulsive therapy) (McIntyre ym. 2023).

Lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että aikaisemmin elämässä sairastettu masennus lisää riskiä sairastua Alzheimerin tautiin myöhemmin (Elser ym. 2023; Mehta ym. 2022; Zhao ym. 2022). Riski on arvioitu olevan noin 1,8-kertainen terveisiin verrattuna (Yu ym. 2020). Yhteyden luonne on kuitenkin epäselvä, ja on pohdittu masennuksen mahdollisesti olevan Alzheimerin taudin esioire (prodromaalioire) tai toisaalta kausaalinen riskitekijä. Myös molemmille taudeille yhteisiä riskitekijöitä, kuten esimerkiksi sydän- ja verisuonisairaudet (Arnaud ym. 2022; Arvanitakis ym. 2016; Correll ym. 2017; Toledo ym. 2013), on nostettu esiin selitykseksi. Molemmissa taudeissa esiintyviä poikkeavuuksia ovat muun muassa hippokampusatrofia (Campbell ym. 2004; van de Pol ym. 2006; Sheline, Gado, ja Kraemer 2003; Videbech ja Ravnkilde 2004), hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) häiriöt (Bhagwagar, Hafizi, ja Cowen 2005; Dronse ym. 2023; Sahu ym. 2022; Vreeburg ym. 2009), epätarkoituksenmukainen tulehdusreaktio ja neuroinflammaatio (Alesci ym. 2005; Dowlati ym. 2010; Grassi-Oliveira ym. 2009; Setiawan ym. 2018; Su ym. 2019), A β -metabolian häiriöt (Chung ym. 2015) ja unen häiriöt (Chen ym. 2022; Choe, Suh, ja Kim 2022; Lin ym. 2023).

Opinnäytetyön tarkoitus on kirjoittaa kattava kirjallisuuskatsaus masennuksen ja Alzheimerin taudin yhteydestä selvittäen yhteyden luonnetta ja sitä selittäviä mekanismeja sekä suojaavien tekijöiden merkitystä. Lisäksi perehdytään

tutkimustuloksiin mahdollisuuksista ehkäistä Alzheimerin tautia tehostamalla masennuksen hoitoa.

2 ESIOIREAJATUKSESTA ETEENPÄIN

Alzheimerin taudin ja masennuksen yhteys havaittiin jo 1990-luvulla. Tutkimustulokset puhuivat alussa sen puolesta, että nimenomaan myöhäiselämän masennus olisi Alzheimerin taudin riskitekijä. Tämän johtopäätöksenä muodostui hypoteesi masennuksesta Alzheimerin taudin prodromaalioireena. Hypoteesin mukaan varhaisvaiheen Alzheimerin tauti ilmenee muun muassa masennusoireiluna ennen kuin muistisairaus voidaan todeta kliinisesti. (Kokmen ym. 1991; Steffens ym. 1997; Zalsman ym. 2000) Prodromaalihypoteesi on sittemmin saanut lisätukea samalla kun on kertynyt lisätodisteita siitä, että myöhäiselämän masennus lisää riskiä sairastua Alzheimerin tautiin (Almeida ym. 2017; Singh-Manoux ym. 2017). Riski on erään meta-analyysin mukaan 1,65-kertainen, kun seuranta-ajan mediaani on viisi vuotta (Diniz ym. 2013). Lisäksi vaikeammat masennusoireet liittyvät kognition heikentymisen nopeutumiseen ja suurempaan lievän kognitiivisen heikentymän (MCI, mild cognitive impairment) riskiin ikääntyneillä (Zhou ym. 2022). Myöhäiselämän masennuksen lääkehoidolla on vastaavasti havaittu olevan parantava vaikutus ikääntyneiden kognitioon, erityisesti muistiin ja oppimiseen, tuoreen meta-analyysin mukaan (Ainsworth ym. 2024). Myöhäiselämän masennuksesta puhutaan, lähteestä riippuen, kun se ilmenee 60–65-vuotiailla tai tätä vanhemmilla (Wen ym. 2022).

Alzheimerin taudille ominaiset patofysiologiset löydökset ovat havaittavissa jo ennen diagnoosin asettamista. Vaikka nämä muutokset eivät varhaisvaiheessa aiheuta diagnostista kynnystä ylittäviä oireita, on silti ajateltu, että niillä on vaikutusta kognitioon ja mielialaan. Tämä ilmenee yllä mainittua prodromaalioireiluna. Viime vuonna julkaistussa meta-analyysissä todettiin, että plasman A β -pitoisuudet ovat korkeammat myöhäiselämän masennuksessa henkilöillä, joilla kognitio on (subjektiivisesti tai lievästi) heikentynyt (0,24, $p=0,001$) (Twait ym. 2024). Kognitiivisesti terveillä tätä yhteyttä ei kuitenkaan havaittu, eikä myöskään tutkimuksissa, joissa A β -taakkaa arvioitiin aivojen PET-kuvantamisen tai aivo-selkäydinnesteanalyysien perusteella. Hiljattain on kuitenkin julkaistu tutkimus, jossa analysoitiin plasman oligomeerisen A β :n (OA β) pitoisuuksien yhteyttä ikääntyneiden masennukseen riippuen PET-kuvantamisella todettavasta tau:n määrästä aivoissa (Byeon ym. 2025). Byeon ym. totesivat, että korkeammat pisteet masennuksen oirekyselyistä olivat yhteydessä suurempiin OA β -pitoisuuksiin aivojen tau-kertymän ollessa pieni. Suuremman tau-kertymän kohdalla masennuksen ja OA β -pitoisuuden yhteys oli taas käänteinen. Lisäksi suurempi PET-kuvantamisella todettava amyloidikertymä aivoissa oli yhteydessä korkeampiin pisteisiin Cornellin masennusasteikolla (CSDD) taukertymän ollessa suuri ($p=0,034$), mutta ei sen ollessa pieni. A β :n määrää ei näin ollen voida todeta

yksiselitteisesti suureksi tai pieneksi myöhäiselämän masennuksessa, sillä se näyttäisi olevan riippuvainen tautiprosessin vaiheesta ja tau:n määrästä. Tämän voidaan ajatella selittävän vaihtelevia tuloksia, joiden mukaan eri modaaliteetein (plasmasta, aivoselkäydinnesteestä tai PET-kuvantamisella) mitatut A β -määrät joko korreloivat myöhäiselämän masennukseen (Gatchel ym. 2019; Krell-Roesch ym. 2023; Pomara ym. 2016, 2022) tai eivät (Babulal ym. 2020; Donovan ym. 2015; Mackin ym. 2021). Mackin ym. totesivat jopa, että aivojen amyloiditaakka on myöhäiselämän masennuksessa pienempi (19,3 %) kuin terveillä verrokeilla (33,1 %). Eräessä kohorttitutkimuksessa on kuitenkin noin kahdeksan vuoden seuranta-ajalla havaittu, että A β :n lisääntyvä kertyminen mielialan säätelylle keskeisille aivoalueille (muun muassa eräät frontaaliset alueet) oli yhteydessä lisääntyviin masennusoireisiin (Munro ym. 2024). Lisäksi suurempi A β -kertymä aivokuorella saattaa erään (joskin pienen, 27 henkilön, otoksen) tutkimuksen mukaan ennakoida heikompaa vastetta masennuksen lääkehoidolle: suuremman A β -kertymän ryhmässä 20 % saavutti remission, kun taas pienemmän A β -kertymän ryhmässä 82 % saavutti remission (p=0,017) (Taylor ym. 2021).

Useissa tutkimuksissa on myös osoitettu, että myöhäiselämän masennuksessa esiintyy terveisiin verrattuna suurempaa taukertymää aivojen PET-kuvantamisella mitattuna (Babulal ym. 2020; Gatchel ym. 2017; Moriguchi ym. 2021). Babulal ym. (2020) ovat todenneet, että asetetun poikkeavuuden raja-arvon ylittävään aivokuoren taukertymään liittyy yli kaksinkertainen riski masennukseen (OR = 2,42, p=0,021). Moriguchi ym. (2021) totesivat puolestaan taukertymän olevan suurimmillaan, mikäli masennuksessa esiintyi psykoottisia oireita. Tuoreemmassa tutkimuksessa on kuitenkin taas osoitettu, etteivät taukertymät olleet suurempia myöhäiselämän masennuksessa kuin terveillä samanikäisillä verrokeilla (Vande Castele ym. 2025). Myöhäiselämän masennuksessa oli kuitenkin Vande Casteelen ym. mukaan nähtävissä harmaan aineen tilavuuden pientymistä hippokampusten, ohimolohkojen ja etupihtipoimujen alueilla ei-masentuneisiin verrattuna, ja löydös oli riippumaton sekä tau- että A β -kertymästä. Harmaan aineen tilavuuden pientymistä myöhäiselämän masennuksessa verrattuna terveisiin verrokkeihin on aikaisemminkin havaittu (p=0,029), ja vastaavasti on todettu sen olevan riippumaton A β -kertymästä (De Winter ym. 2017). Samana vuonna on myös julkaistu 2702 potilaan ja 11 165 verrokin meta-analyysi, jossa todettiin, että hippokampukset olivat merkittävästi pienentyneet myöhäiselämän masennuksessa (p<0,0001). Tulos oli edelleen merkitsevä, kun muistisairaat potilaat jätettiin pois analyyseista. (Geerlings ja Gerritsen 2017)

Masennukseen näyttäisi lisäksi liittyvän suurempi konversioriski Alzheimerin tautiin subjektiivisesta kognitiivisesta heikentymästä kärsivillä henkilöillä (Kleineidam ym. 2023). Vastaavasti on eräessä meta-analyysissä todettu, että masennus lisää myös konversioriskiä MCI:stä Alzheimerin tautiin, eikä yhteys siten rajoitu pelkkään subjektiiviseen kognitiiviseen heikentymään (Li ym. 2016). On myös osoitettu, että masennuksen suurentama riski konversiolle MCI:stä Alzheimerin tautiin on suurempi,

kun on kyse vaikeammista masennuksen oireista (lieviin oireisiin verrattuna kohtalaisen vaikeiden oireiden HR=2,36, p=0,003 ja vaikeiden oireiden HR=3,79, p<0,001) (Ding ym. 2025). Alzheimerin taudin tyypilliset patofysiologiset löydökset yhdessä masennuksen kanssa vaikuttavat lisäävän konversioriskiä edelleen (Marquié ym. 2023). Edellä mainittujen löydösten voidaan ajatella tukevan prodromaaliteoriaa. Viitteitä on tosin sanoen siitä, että prekliinisen Alzheimerin taudin aiheuttamat patofysiologiset muutokset joko altistavat psyykkiselle oireilulle tai aiheuttavat sitä itsessään.

Kaikki eivät kuitenkaan ole täysin yksimielisiä myöhäiselämän masennuksen roolista Alzheimerin taudin riskitekijänä. Joissakin tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa merkittävää yhteyttä masennuksen ja Alzheimerin taudin kehittymisen välillä (Becker ym. 2009; Lindsay ym. 2002). Erot aikaisemmin esitettyihin tuloksiin voivat selittyä sillä, että myöhäiselämän masennus on heterogeeninen sairaus. Sitä onkin joissain tutkimuksissa jaettu kahteen alaryhmään: ensimmäisessä aivojen rakenne on säilynyt terveiden verrokkien kaltaisena, kun taas toisessa esiintyy muun muassa laajaa aivoatrofiaa sekä kognitiivista heikentymää. Masennuksen oireetkin ovat olleet vaikeammat jälkimmäisessä ryhmässä ja riski sairastua Alzheimerin tautiin on ollut suurempi. (Wen ym. 2022) On siis mahdollista, etteivät kaikki myöhäiselämän masennuksen muodot altista Alzheimerin taudille tai ennusta sitä. Yleisellä tasolla on kuitenkin todettavissa merkittävä yhteys näiden tautien välillä.

3 MASENNUS KAUSAALISENA RISKITEKIJÄNÄ?

3.1 Keski-ikä ja nuoren aikuisiän masennus

Tutkimustulosten kertyessä on havaittu, että myös keski-ikä masennus lisää riskiä sairastua Alzheimerin tautiin (Geerlings ym. 2008; Larsen ym. 2022; Ownby ym. 2006; Zilkens ym. 2014). Eräässä tutkimuksessa todettiin riskin olevan suurimmillaan sairastumisten väliajan ollessa lyhyimmillään, eli mikäli Alzheimerin tautiin sairastuttiin vuoden sisällä masennukseen sairastumisesta (OR 4,57). Yhteys oli kuitenkin tilastollisesti merkitsevä myös silloin, kun sairastumisväli oli yli 25 vuotta (OR 1,71). (Green ym. 2003)

Tiedetään, että Alzheimerin taudin patofysiologiset muutokset alkavat kehittyä jopa vuosikymmeniä ennen varsinaisia oireita (Jack ym. 2010). Näin ollen keski-ikä (tai jopa nuoren aikuisiän) masennus voisi olla prodromaalioire, mutta masennus voi toisaalta olla myös kausaalinen riskitekijä Alzheimerin taudille. Potilailla, joilla on elämän aikana ollut masennusta, näyttäisi olevan enemmän amyloidikertymää ja neurofibrillivyhtejä aivoissa verrattuna heihin, joilla ei ole ollut masennusta (Chung ym. 2015; Rapp ym. 2006; Wu ym. 2014). Tämä koskee sekä kognitiivisesti terveitä henkilöitä, että MCI:ä tai Alzheimerin tautia sairastavia potilaita. Masentuneilla on vastaavasti todettu terveisiin verrattuna suurempia A β 40/A β 42-suhteita seerumissa

(Baba ym. 2012) ja suurentuneet seerumin A β 40/A β 42-suhteet on yhdistetty suurempaan Alzheimerin taudin riskiin (van Oijen ym. 2006). Baba ym. totesivat masennuspotilaiden A β 40/A β 42-suhteen suurentumisen olevan tilastollisesti merkitsevä terveisiin verrattuna kaikissa tutkituissa ikäryhmissä eli nuorilla (<40-vuotiailla), keski-ikäisillä (40-65-vuotiailla) ja ikääntyneillä (>65-vuotiailla) (pois lukien ikääntyneet ilman ApoE ϵ 4-alleelia). Merkittävää eroa A β 40/A β 42-suhteissa ei eri ikäryhmien välissä ollut. (Baba ym. 2012)

Nuoren aikuisiän ja Alzheimerin taudin yhteydestä ei ole yhtä paljon tietoa kuin myöhemmin elämässä diagnosoidun masennuksen osalta. Erään tutkimuksen mukaan muistisairauksien riski ylittää on kuitenkin selvästi koholla, mikäli 18-44-vuotiaana on diagnosoitu masennus (HR 3,08), ja yhteys on merkitsevä myös diagnoosien asettamisen välin ollessa jopa 20-39 vuotta (HR 1,79). (Elser ym. 2023) Huomioitavaa kuitenkin on, että kyseisessä tutkimuksessa tutkittiin kaikkien muistisairauksien riskiä, ja suurin yhteys todettiin masennuksen ja vaskulaarisen dementian välillä (HR 3,28), vaikka masennuksen ja Alzheimerin taudin yhteyskin oli merkitsevä (HR 1,73). Tiedetään lisäksi, että nuoren aikuisiän masennus on kognitiivisen heikentymän (MCI:n tai muistisairauden) riskitekijä (OR 1,73), ja että yhteys on riippumaton myöhemmästä masennusoireilusta (Brenowitz ym. 2021). Nuoren aikuisiän masennus on lisäksi yhteydessä korkeampaan magneettikuvauksella (MRI) todettuun suhteelliseen aivoikään ja heikompaan kognitioon jo keski-ikässä (OR 3,30) (Dintica ym. 2023). On siten mahdollista, että masennuksen patofysiologiset prosessit vaurioittavat aivoja tai nopeuttavat niiden ikääntymistä, mahdollisesti lopulta aiheuttaen Alzheimerin tautia tai heikentäen aivojen kykyä sietää Alzheimerin taudin patologiaa.

Masennus voi itsessään aiheuttaa kognitiivisia oireita, kuten muistin, toiminnanohjauksen tai keskittymiskyvyn heikentymistä. Nämä oireet jatkuvat usein remissiossa ja ovat vaikeampia, mitä useampi masennusjakso on taustalla. (Semkovska ym. 2019) Masennuksen aiheuttamat kognitiiviset oireet voidaan siten ajatella mahdollisesti lisäävän herkkyyttä sairastua Alzheimerin tautiin, vaikka aikaa olisi kulunut masennuksen diagnoosihetkestä ja vaikka henkilö olisi mielialan osalta toipunut masennuksesta. Masennuksen suoranaisten kognitiivisten vaikutusten lisäksi on ehdotettu useita mahdollisia mekanismeja, joiden kautta masennus voisi aiheuttaa Alzheimerin tautia itsenäisenä riskitekijänä.

3.2 Mahdolliset mekanismit

3.2.1 Neuroinflammaatio ja neurogeneesi

Neuroinflammaatiolla viitataan keskushermoston tulehdusreaktioon, jossa tärkeimpinä vaikuttajina pidetään mikrogliasoluja ja astrosyyttejä sekä pro-inflammatorisia sytokiinejä (muun muassa interleukiini-1 β (IL-1 β), interleukiini-6 (IL-6) ja

tuumorinekroositekijä-alfa (TNF- α), kemokiinejä ja muita tulehduksen välittäjäaineita (Lyman ym. 2014). Mikroglia-solujen aktivaatiota voidaan mitata analysoimalla mitokondrioissa esiintyvän translokaattoriproteiinin (TSPO) ilmentymistä aivoissa PET-kuvantamalla, sillä sen ilmentyminen lisääntyy mikroglia-solujen aktivoituessa tulehduksen yhteydessä (Zhang ym. 2021). On jo kauan tiedetty, että tulehdusreaktiot voivat aiheuttaa neurologisia ja psykiatrisia oireita: esimerkiksi endotoksiinin suonensisäisen annostelun aiheuttaman vilkkaan tulehdusvasteen seurauksena masennus- ja ahdistusoireet lisääntyvät ja muistitoiminnot heikkenevät (Reichenberg ym. 2001).

Sekä masennuksessa että Alzheimerin taudissa tunnistetaan enenevässä määrin tulehduksellisen taudin piirteitä. Masennuksessa on kahden laajan meta-analyysin perusteella todettavissa useiden proinflammatoristen sytokiinien kohonneita pitoisuuksia veressä: IL-6 ($g=0,61-0,62$, $p<0,001$), IL-12 ($g=1,18-1,23$, $p=0,012$ (Köhler ym.) tai $p<0,0001$ (Osimo ym.)), IL-18 ($g=1,72-1,97$, $p=0,012$ (Köhler ym.) tai $p<0,0001$ (Osimo ym.)) ja TNF- α ($g=0,54-0,64$, $p<0,001$) (Köhler ym. 2017; Osimo ym. 2020). IL-1 β :n pitoisuus ei kuitenkaan merkitsevästi näytä eroavan terveistä. Toisessa meta-analyysissä on myös todettu, että noin neljäsosalla masentuneista on matala-asteista tulehdusta (C-reaktiivinen proteiini eli CRP > 3 mg/l) (Osimo ym. 2019). Edelleen on todettu, että TSPO:n ilmentyminen aivoissa on masennuksessa lisääntynyt etupihtipoimun ($p<0,001$), ohimolohkon ($p=0,002$), otsalohkon ($p=0,03$), aivosaarekkeen (insulan) ($p=0,003$), talamuksen ($p=0,049$) ja hippokampuksen ($p<0,001$) alueilla mikroglia-solujen aktivaatioon viitaten (Enache, Pariante, ja Mondelli 2019). Lisäksi on osoitettu, että pitkäkestoinen hoitamaton masennus on yhteydessä lisääntyneeseen TSPO-ilmentymiseen, kun taas pitkäkestoinen masennuslääkkeiden käyttö on yhteydessä vähentyneeseen TSPO-ilmentymiseen ($p=0,037$) (Setiawan ym. 2018). TSPO-ilmentymisen on vastaavasti todettu olevan terveisiin verrattuna lisääntynyttä hoitamattomassa mutta ei lääkkein hoidetussa masennuksessa ($p=0,005$) (Richards ym. 2018). On siis viitteitä siitä, että neuroinflammaatio vaikeutuisi masennuksen pitkittyessä, kun taas masennuksen lääkehoito mahdollisesti hillitsisi sitä.

Anti-inflammatorisen lääkityksen vaikutusta masennukseen on tutkittu jonkin verran, mutta selkeitä ohjeita sen käytöstä ei vielä ole voitu antaa. Vahvin meta-analyttinen näyttö on toistaiseksi selekoksibista, jonka hoitovaste masennuksessa on 1,55-1,88-kertainen lumelääkkeeseen verrattuna (Simon ym. 2023). Toisaalta on kokeiltu kombinoida selekoksibi vortiooksetiiniin masennuksen hoidossa, eikä tämä lisännyt tehoa pelkkään vortiooksetiinihoitoon verrattuna (Baune ym. 2021). Toisessa kokeessa hoidettiin hoitoresistenttiä masennusta sairastavia henkilöitä kahdeksan viikon ajan selekoksibilla, ja todettiin, että hoitovaste oli parempi, mikäli prefrontaalisen aivokuoren ja etupihtipoimun TSPO:n ilmentyminen oli suurempaa ($p<0,0001$) (Attwells

ym. 2020). Selekoksibin teho masennuksen oireisiin saattaa siis näin ollen olla riippuvaista neuroinflammaation asteesta.

Simon ym. (2023) arvioivat yhteensä 20 meta-analyysia eri anti-inflammatoristen lääkkeiden tehosta masennukseen ja totesivat, että selekoksibin lisäksi viitteitä on myös minosykliinin ja omega-3-rasvahappojen tehosta masennuksessa, joskin erityisesti omega-3-rasvahappojen osalta tutkimustulosten heterogeenisyys on suurempaa. Toisessa meta-analyysissa todettiin, että omega-3-rasvahapot ovat hieman lumelääkettä tehokkaampia masennuksen hoidossa, mutta vakuuttavaa näyttöä tämän kliinisestä merkityksestä ei ole (Appleton ym. 2021). Eri omega-3-rasvahappovalmisteiden osalta on havaittu, että erityisesti vähintään 60 % eikosapentaenihappoa (EPA) sisältävät omega-3-rasvahappovalmisteet ovat tehokkaita lieventämään masennuksen oireita ($p=0,03$) (Liao ym. 2019). Appleton ym. analysoivat toisaalta erikseen myös tutkimuksia, joissa käytettiin pääosin tai kokonaan EPA:sta koostuvia valmisteita, eikä vakuuttavaa näyttöä näiden kliiniselle teholle masennuksen hoidossa tullut esille (Appleton ym. 2021). Minosykliinin tehoa on arvioitu uudelleen tuoreessa meta-analyysissa, jonka perusteella se ei osoittautunut tehokkaaksi (Huang, Zou, ja Chen 2025). Toisaalta on todettu (joskin pienellä otoksella), että hoitoresisientissä masennuksessa hoito minosykliinillä sai aikaan lumelääkettä huomattavasti suuremman, keskimäärin 12 pisteen aleneman Hamilton Scale for Depression (HAM-D) -asteikolla, kun herkkä CRP oli vähintään 3 mg/l hoidon alkuvaiheessa ($p<0,005$) (Nettis ym. 2021). Nettis ym. havaitsivat myös, että seerumin IL-6-pitoisuudet olivat alkuvaiheessa korkeammat potilailla, joilla minosykliinihoito osoittautui tehokkaaksi ($p=0,03$).

On todettu, että erinäisillä sytokiineihin vaikuttavilla lääkkeillä, kuten infliksimabilla, etanerseptillä ja adalimumabilla, on masennuksen oireita lievittävä vaikutus, joka ei liity somaattisen sairauden hoitotason paranemiseen (Kappelmann ym. 2018).

Masennuslääkkeiden hoitovasteen tehostamiseksi on siten kokeiltu kombinoita hoitoon monoklonaalinen TNF- α -vasta-aine infliksimabi, mutta tehon todettiin olevan lumelääkkeen tasoa (Bavaresco ym. 2020). Toisaalta on todettu, että 12 viikon hoitajaksolla infliksimabi oli lumelääkettä tehokkaampi, mikäli veren herkkä CRP oli vähintään 5 mg/l hoidon alkuvaiheessa ($p=0,01$). Lumelääke osoittautui vuorostaan infliksimabia tehokkaammaksi herkän CRP:n ollessa alle 5 mg/l. Lisäksi todettiin, että veren TNF- α :n ja sen reseptorien pitoisuudet olivat tutkimuksen alkuvaiheessa korkeammat niillä potilailla, joilla infliksimabihoidolla saavutettiin hoitovaste (hoitovaste määriteltiin vähintään 50 %:n pisteiden alenemana HAM-D-asteikolla) ($p<0,05$). Mielenkiintoisena joskaan ei tilastollisesti merkitseväenä löydöksenä todettiin myös, että herkän CRP:n ollessa vähintään 5 mg/l, 62 % masentuneista sai hoitovasteen infliksimabilla ja 33 % lumelääkkeellä ($p=0,19$). (Raison ym. 2013). Myös TNF- α -vasta-aine adalimumabin tehoa masennuksessa on tutkittu yhdessä 36 potilaan satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kokeessa (Abbasian ym. 2022). Herkän CRP:n

pitoisuus seerumissa oli kaikilla alkuvaiheessa vähintään 3 mg/l. Todettiin, että sertraliinin liitännäishoitona adalimumabia saaneista potilaista kaikki sai hoitovasteen (jälleen vähintään 50 %:n pisteiden aleneman HAM-D-asteikolla), kun taas pelkällä sertraliinilla hoidetuista potilaista noin 67 % sai hoitovasteen ($p=0,042$). Muita tutkimuksia adalimumabin tehosta masennuksessa ei ilmeisesti ole suoritettu.

Myös Alzheimerin taudissa nähdään terveisiin verrattuna korkeampia pro-inflammatoristen sytokiinien pitoisuuksia veressä (muun muassa IL-1 β ($g=0,615$, $p<0,05$) ja IL-6 ($g=0,429$, $p<0,05$)) (Shen ym. 2019). Shen ym. totesivat meta-analyysissään myös herkän CRP:n olevan hieman koholla Alzheimerin taudissa ($g=0,281$, $p<0,05$). Koholla olevien TNF- α -tasojen on Alzheimerin taudissa osoitettu olevan yhteydessä kognitioiden nelinkertaiseen heikentymiseen alhaisiin TNF- α -tasoihin verrattuna (Holmes ym. 2009). Amyloidiplakit Alzheimerin tautia sairastavien aivoissa ovat aktivoituneiden proinflammatoristen mikroglia-solujen ja astrosyyttien ympäröimiä (Itagaki ym. 1989; Kamphuis ym. 2012; Orre ym. 2014), ja TSPO-ilmentyminen aivoissa on lisääntynyttä, erityisesti frontotemporaalisesti (Bradburn, Murgatroyd, ja Ray 2019). A β :n kertymisen ajatellaan aktivoivan mikroglia-soluja ja astrosyyttejä, mikä johtaa sytokiinien lisääntyneeseen eritykseen ja tulehdusvasteen voimistumiseen (Thakur ym. 2023). Taudin varhaisvaiheessa tulehdusvaste saattaa ainakin osittain toimia aivoja suojaavana mekanismina, jolloin mm. amyloidiplakkien fagosytointi tehostuu mikroglia-solujen aktivaation vuoksi (Sinyor, Mineo, ja Ochner 2020). Pro-inflammatorinen mikroympäristö aivoissa ajatellaan kuitenkin pitkällä aikajänteellä johtavan neurodegeneraation etenemiseen muun muassa mikroglia-solujen epäasianmukaisen aktivaation, pro-inflammatoristen sytokiinien lisääntyneen erityksen, neurogeneesin estymisen sekä neurotoksisten metaboliittien kertymisen kautta (Santos, Beckman, ja Ferreira 2016).

Neurogeneesiä eli uusien neuronien muodostumista kantasoluista tapahtuu läpi elämän ihmisen hippokampusten pykäläpoimujen subgranulaarivyöhykkeessä ja sivukammioiden subventrikulaarivyöhykkeessä (Eriksson ym. 1998; Moreno-Jiménez ym. 2021). Ajatellaan, että erityisesti subgranulaarivyöhykkeessä tapahtuvalla neurogeneesillä on keskeinen rooli hippokampusten muistikapasiteetin säilyttämisessä ja muistijäljen muodostumisessa (Alam ym. 2018; Shors ym. 2001). Aivojen plastisiteetin kannalta välttämättömän neurogeneesin yhtenä tärkeänä säätelijänä toimii aivoperäinen neurotrofinen tekijä (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Terveisiin verrattuna alentuneita perifeerisiä BDNF-pitoisuuksia havaitaan sekä masennuksessa ($SMD=-0,64$, $p<0,001$) (Cavaleri ym. 2023) että Alzheimerin taudissa ($SMD=-0,282$, $p=0,030$) (Ng ym. 2019). Tämän ilmiön taustalla ajatellaan ainakin osittain olevan molemmissa taudeissa esiintyvä neuroinflammaatio. Neuroinflammaatio tunnetaan neurogeneesiä heikentävänä tekijänä (Iosif ym. 2006): on muun muassa todettu, että mikroglia-solujen määrä on käänteisesti yhteydessä hippokampuksen kantasolujen proliferaatioon (Gebara ym. 2013). Lisäksi eläinkokeissa on analysoitu

tulehduksen välittäjäaineiden vaikutuksia BDNF-pitoisuuksiin. Eräissä kokeissa injisoitiin IL-1 β :a rottien hippokampuksiin, ja analysoitiin sen vaikutusta BDNF-mRNA:n (BDNF:n lähettiribonukleinihapon) ilmentymiseen (Barrientos ym. 2004). Barrientos ym. totesivat, että pelolle altistumisen seurauksena hippokampuksen BDNF-mRNA:n ilmentyminen lisääntyi, mutta IL-1 β -injektio esti tai vähintään vähensi sekä sen ilmentymistä ($p < 0,0001$), että muistijäljen muodostumista (jonka mittarina hyödynnettiin pelolle ehdollistumisen todennäköisyyttä) ($p < 0,03$).

Masennuksen lääkehoitoon on vuorostaan havaittu liittyvän BDNF-ilmentymisen ja/tai sen pitoisuuksien nousu, ja näiden välittämä lisääntynyt neurogeneesi (Cattaneo ym. 2013; Hasanabadi ym. 2024; Madsen ym. 2024; Merabtine ym. 2024; Ünal ym. 2023). Merabtine ym. (2024) suorittivat meta-analyysin masennuslääkehoidon vaikutuksista perifeerisiin BDNF-pitoisuuksiin, ja totesivat, että seerumin, mutta ei plasman, pitoisuudet nousivat hoidon myötä (SMD=0,49, $p < 0,001$), mutta tämä ei ollut merkitsevästi yhteydessä oireiden paranemiseen. Madsen ym. (2024) totesivat vastaavasti, että seerumin BDNF-pitoisuus nousi SSRI-lääkehoidon myötä, mutta tämäkään ei liittynyt muutokseen oireilussa. Toisaalta Cattaneo ym. (2013) tutkivat vuorostaan perifeerisen veren BDNF-mRNA-ilmentymisen muutoksia essitalopraami- (SSRI) tai nortriptyliinihoidon (TCA) aikana ja totesivat, että ilmentyminen lisääntyi huomattavasti enemmän hoitovasteen saaneilla henkilöillä verrattuna heihin, joilla hoito ei tehonnut oireisiin ($p < 0,0001$). Hoitovasteeksi määriteltiin yli 50 %:n pisteiden alenema Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale -asteikolla (MADRS). Hasanabadi ym. (2024) ja Ünal ym. (2023) osoittivat eläinkokeissa, että masennuslääkehoito lisää BDNF:n ilmentymistä rottien hippokampuksissa. Neurogeneesin lisääntymisen katsotaan liittyvän ainakin osin masennuslääkkeiden anti-inflammatoriseen vaikutukseen: masennuslääkkeet vähentävät mikrogliaktivaatiota (Nicolai ym. 2023) ja laskevat CRP-, TNF- α -, IL-1 β - ja IL-6-pitoisuuksia (Cattaneo ym. 2013; García-García ym. 2022; Liu ym. 2020; O'Brien, Scott, ja Dinan 2006).

Masennuksen psykoterapeuttisten hoitomuotojen vaikutuksia tulehduksen välittäjäaineisiin ja BDNF-pitoisuuksiin on tutkittu suhteellisen vähän. Yhdessä meta-analyysissä on osoitettu, että kognitiivinen käyttäytymisterapia saattaa alentaa perifeerisiä IL-6-pitoisuuksia (SMD=0,38, $p = 0,02$) (Ma ym. 2022). Kognitiivisen käyttäytymisterapian on myös osoitettu vähentävän TSPO-ilmentymistä masennusta sairastavien aivoissa ($p < 0,001$) (Li, Sagar, ja Kéri 2018).

Masennus on hoitoresistentti noin 30 %:lla potilaista (McIntyre ym. 2023). On osoitettu, että koholla olevat tulehdukselliset markkerit, erityisesti IL-6 ja CRP, ovat yhteydessä heikompaan masennuksen hoitovasteeseen. Tämä pätee erityisesti käytettäessä pääosin serotonergiseen vaikutukseen perustuvia lääkkeitä, jotka usein ovat ensilinjan hoitovaihtoehtoja (kuten SSRI:t ja SNRI:t). (Arteaga-Henríquez ym. 2019) Yleisimpiin

hoitoresistentissä masennuksessa käytettyihin hoitovaihtoehtoihin kuuluvat ECT, sarjaTMS (rTMS) ja (es-)ketamiini (McIntyre ym. 2023). Yhdessä meta-analyysissä todettiin, että hoitoa edeltävät korkeammat IL-6- ja CRP-pitoisuudet olivat yhteydessä parempaan ECT-hoitovasteeseen ($p=0,001$), mutta niiden lasku hoidon aikana ei ollut yhteydessä oireiden lievittymiseen (Dellink ym. 2025). Hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla henkilöillä on kuitenkin osoitettu veren astrosyyttiperäisten ekstrasellulaaristen rakkuloiden astrosyytti- ja tulehdusmarkkereiden (eli eräiden neuroinflammaation markkereiden) laskevan ECT-hoidon myötä (Xu ym. 2023). Vuonna 2022 julkaistussa meta-analyysissä todettiin, että ECT-, rTMS- ja ketamiinihoito kaikki johtivat seerumin BDNF-pitoisuuksien merkittävään nousuun, mutta nousu ei ollut yhteydessä muutokseen masennusoireissa (Meshkat ym. 2022). Melko tuoreessa tutkimuksessa selvitettiin tarkemmin ketamiinin neurogeneesiä edistävää vaikutusta in vitro ja osoitettiin, että se estää IL-1 β - ja IL-6-välitteistä neurogeneesin heikentymistä (Mandal ym. 2024).

On epäselvää, kuinka hyvin perifeeriset BDNF-pitoisuudet heijastavat BDNF:n määrää aivoissa. Eläinkokeissa on todettu positiivinen korrelaatio niiden välillä (Klein ym. 2011). Ikääntyneillä ihmisillä on osoitettu, että seerumin alhaisemmat BDNF-pitoisuudet ovat yhteydessä pienempiin hippokampuksiin (Erickson ym. 2010), ja korkeammat BDNF-pitoisuudet seerumissa ovat vastaavasti yhteydessä suurempiin hippokampuksiin (Bouckaert, Dols, ym. 2016). Toisaalta on myös osoitettu, että masennuksen rottamallissa alhaisemmat BDNF-pitoisuudet hippokampuksissa ovat paradoksaalisesti yhteydessä korkeampiin BDNF-pitoisuuksiin seerumissa (Elfving ym. 2010). Perifeeristen BDNF-pitoisuuksien osalta kriittisyys tutkimustulosten tulkinnoissa on siis aiheellista, eikä niillä nyky menetelmien puitteissa ole vakiintunutta asemaa masennuksen markerina (Arosio ym. 2021). Eräässä pienen otoksen kokeessa on kuitenkin osoitettu, että ECT-hoito johtaa masentuneilla aivo-selkäydinnesteen BDNF-pitoisuuden nousuun ($p=0,042$) (Mindt ym. 2020) ja on hyvin mahdollista, että aivoselkäydinnesteen BDNF-pitoisuus heijastaa aivojen tilannetta paremmin verrattuna perifeerisen veren pitoisuuksiin.

Myös tryptofaaniaineenvaihdunnan muutoksia, kynureniinireitin kautta, on ehdotettu neuroinflammaation neuropsykiatrisia oireita aiheuttavaksi sekä aivoja degeneroivan vaikutuksen selittäjäksi. Essentiaalinen aminohappo tryptofaani on serotoniinin esiaste, mutta vain murto-osa tryptofaanista käytetään serotoniinisynteesiin: 95 % kaikesta tryptofaanista metaboloituu kynureniinireitin kautta. Kynureniinia muodostuu pääosin tryptofaani-2,3-dioksigenaasin (TDO) välityksellä maksassa, mutta myös indolamiini-2,3-dioksigenaasin (IDO) välityksellä muualla elimistössä, mukaan lukien keskushermoston mikrogliasoluissa (Badawy 2017). IDO:n osuus korostuu tulehduksellisissa: kohonneiden sytokiinitasojen on toistuvasti osoitettu lisäävän IDO:n aktiviteettia (Hunt ym. 2020; Saito ym. 1993), jolloin tryptofaanista metaboloituu enemmän kynureniinia ja serotoniinisynteesiin käytettävän tryptofaanin määrä

vähenee. IDO-puutoksen on myös osoitettu suojaavan hiiriä tulehdusvälitteiseltä masennukselta, joka IDO-positiivisille hiirille kehittyi Calmette-Guérin-bakteerinfektion myötä (O'Connor ym. 2009).

Pienentynyt serotoniinisynteesiin käytettävissä oleva tryptofaanin määrä voisi monoamiinihypoteesiin sopien osaltaan selittää tulehduksen aiheuttamia masennusoireita IDO:n aktivoituessa, mutta monoamiinihypoteesi yksinomaan on nykytiedon mukaan riittämätön selitys masennuksen monimutkaiselle kokonaisuudelle. Huomiota on siten kiinnitetty myös kynureniinin metaboliatuotteisiin eli perinteisesti neuroprotektiivisena pidettyyn kynureniinihappoon sekä neurotoksisina pidettyihin kinoliinihappoon ja 3-hydroksikynureniiniin (Guillemin 2012; Schwarcz ja Pellicciari 2002; Wichers ym. 2005). Aivoissa kinoliinihapon pääasiallinen tuotanto tapahtuu mikroglia soluissa (Guillemin ym. 2005). Kinoliinihapon injisointi nisäkkäiden aivoihin on toistuvasti osoitettu johtavan neuronien solukuolemaan (Foster ym. 1984; Kim ja Choi 1987; Schwarcz, Whetsell, ja Mangano 1983), ja lisäksi se lisää kemokiinituotantoa ja kemokiinireseptorien ilmentymistä astroosyyteissä (Guillemin, Croitoru-Lamoury, ym. 2003). Kynureniinihappo vuorostaan suojaa hermosoluja kinoliinihapon vaikutuksilta (Boegman ym. 1985; Foster ym. 1984; Harris ym. 1998). 3-hydroksikynureniinin neurotoksisuus välittyy ilmeisesti oksidatiivisen stressin kautta (Eastman ja Guilarte 1989).

Meta-analyysissä vuodelta 2023 osoitettiin, että masentuneilla on alhaisemmat kynureniini-, tryptofaani- ja kynureniinihappotasot sekä pienemmät kynureniinihappo-kinoliinihappo- ja kynureniinihappo-3-hydroksikynureniini-suhteet kuin terveillä. Lisäksi kynureniini-tryptofaanisuhde oli masentuneilla suurentunut tulehduksen aiheuttamaan IDO-induktioon sopien. Kynureniinihappopitoisuudet nousivat hoidon myötä, ja masennuksesta elpyneillä ne olivat samalla tasolla kuin masennusta sairastamattomilla. Kinoliinihappopitoisuuksissa ei ollut merkitseviä eroja masentuneiden ja terveiden välillä. (Ou ym. 2023) Lääkkeettömällä masentuneilla on kuitenkin osoitettu korkeammat kinoliinihappotasot ja alhaisemmat kynureniinihappotasot kuin masennuslääkkeitä käyttävillä (Ogyu ym. 2018).

Tutkimukset viittaavatkin neurotoksisuuden välittyvän, kynureniinin metaboliatuotteiden tasapainon häiriintyessä, neuroprotektiivisen komponentin eli kynureniinihapon vajavaisuuden kautta, pikemmin kuin neurotoksisten yhdisteiden, tärkeimpänä kinoliinihapon, ylimäärän kautta. Myös liikunnan suotuista vaikutus masennusoireisiin saattaa osittain selittyä sen kynureniiniaineenvaihduntaa säätelevillä vaikutuksilla (Noetel ym. 2024). PGC-1 α 1 (peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma coactivator-1 α 1) on proteiini, jonka ilmentyminen luurankoliaksissa lisääntyy liikunnan myötä. PGC-1 α 1:n suhteen rikastuneilla transgeenisillä hiirillä on osoitettu, että lihaksessa tapahtuva kynureniinin metaboloituminen kynureniinihapoksi on tavanomaisiin hiiriin verrattuna lisääntynyttä, jolloin aivoihin pääsevän kynureniinin

määrä vähenee samalla vähentäen kroonisen lievän stressin aiheuttamaa masennusoireilua. (Agudelo ym. 2014)

Toistuvassa masennuksessa on kuitenkin havaittu suurentuneita kinoliinihappopitoisuuksia sekä terveisiin että ensimmäistä masennusjaksoaan sairastaviin verrattuna (Doolin ym. 2018). Tämä eroaa Ou:n ym. (2023) meta-analyysin tuloksesta, jossa todettiin, että kinoliinihappopitoisuudet eivät merkittävästi eroa masennusta sairastavien ja terveiden välillä. On mahdollista, että neurotoksisen kinoliinihapon pitoisuus kasvaa toistuvan masennuksen myötä. On myös viitteitä siitä, että elämän aikana sairastettujen masennusjaksojen määrän ja kynureniinihappo-kinoliinihapposuhteen välillä on negatiivinen yhteys (Savitz ym. 2015). Savitz ym. osoittivat tutkimuksessaan myös positiivisen yhteyden kynureniinihappo-kinoliinihapposuhteen ja elpymän keston välillä. Myös Alzheimerin taudissa on todettu kynureniinimetabolian poikkeavuuksia: IDO- ja kinoliinihappoekspressio on lisääntynyt erityisesti amyloidiplakkeja ympäröivissä mikroglia soluissa ja astrocyteissa (Guillemin ym. 2005), ja A β 42 lisää makrofagien ja mikroglia solujen kinoliinihappotuotantoa (Guillemin, Smythe, ym. 2003).

Tulehduksella on kaiken kaikkiaan moninaisia aivoille haitallisia vaikutuksia, joiden kautta se voi altistaa neurodegeneraatiolle ja luoda pohjan Alzheimerin taudille tai lisätä keskushermoston haavoittuvuutta Alzheimerin taudin patologialle. Neurogeneesi on välttämätön ilmiö aivojen muovautuvuuden kannalta, ja Alzheimerin tautia sairastavien hippokampuksissa on terveisiin samanikäisiin verrattuna havaittu neurogeneesin vähenemistä taudin vaikeusasteeseen korreloiden (Moreno-Jiménez ym. 2021). Masennuksen hoito saattaa vuorostaan edistää neurogeneesiä (Boldrini ym. 2009; Meshkat ym. 2022).

3.2.2 HPA-akselin säätelyhäiriö

Kehon stressireaktioiden säätelystä vastaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli (HPA-akseli). Hypotalamuksesta erittyy kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH:ta), jonka vaikutuksesta aivolisäkkeestä vapautuu kortikotropiinia (ACTH:ta). Tämä puolestaan lisää kortisolin, tärkeän endogeenisen stressihormonin, erityistä lisämunuaisista. Masentuneilla on erään meta-analyysin mukaan terveisiin verrattuna korkeammat kortisolipitoisuudet perifeerisessä veressä (SMD 1,18, $p < 0,00001$) (Sahu ym. 2022). Myös syljen kortisolitasoissa on havaittu pieni, mutta tilastollisesti merkittävä ero (+0,59 nmol/l, $p = 0,04$) terveisiin verrattuna, joskin heterogeenisyys tähän meta-analyysiin sisältyvissä tutkimuksissa oli suurta (Knorr ym. 2010). Masentuneilla esiintyy lisäksi voimakkaampia aamunkoittoilmiöitä (kortisolipitoisuuksien luontaista nousua aamuyöstä) kuin terveillä (Bhagwagar ym. 2005; Vreeburg ym. 2009). Vuonna 2019 julkaistussa meta-analyysissä raportoitiin, että

kortisolisynteesiä inhiboivat lääkkeet metyraponi ja ketokonatsoli lievittävät masentuneiden oireita, mikäli potilaiden kortisolitasot ovat koholla ennen hoitoa (Lombardo ym. 2019).

HPA-akseli vaikuttaa toisin sanoen toimivan hyperaktiivisesti osalla masentuneista potilaista, ja tämän ajatellaan liittyvän glukokortikoidiresistenssiin. Glukokortikoidit, eli muun muassa kortisoli ja deksametasoni, saavat tavallisesti aikaan negatiivisen takaisinkytkennän niiden sitoutuessa reseptoreihinsa hypotalamuksessa ja aivolisäkkeessä. Tällöin CRH:n ja ACTH:n erityys vähenevät, minkä seurauksena HPA-akselin toiminta vaimenee. Takaisinkytkennän häiriintymiseen viittaa masennuksessa esiintyvä vaimentunut vaste deksametasonille: deksametasonikokeessa kehon kortisolipitoisuudet tavallisesti laskevat deksametasonin annostelun myötä sen vähentäessä CRH:n eritystä takaisinkytkentämekanismilla. Jo vuonna 1968 on kuitenkin havaittu, että deksametasonivaste on masentuneilla vaimentunut sairauden vaikeusasteeseen korreloiden, eli kortisolitasot eivät laske tavalliseen tapaan deksametasonin annostelun seurauksena (Carroll, Martin, ja Davies 1968). Myös 2020 julkaistussa meta-analyysissä todettiin vaimentunut vaste masentuneiden deksametasonikokeessa (Rothe ym. 2020). Toisaalta löytyy myös joitakin päinvastaisia tuloksia: esimerkiksi eräässä tutkimuksessa todettiinkin terveisiin verrattuna korostuneita deksametasonivasteita, eli kortisolitasot laskivatkin terveisiin verrattuna enemmän, mikäli masennuksen komorbiditeettina oli ahdistuneisuus- tai somatisaatiohäiriö (Veen ym. 2009). Pelkän deksametasonikokeen lisäksi on kehitetty myös deksametasoni-CRH-koe, jossa potilaalle annostellaan deksametasonia illalla ja CRH:ta tästä seuraavana päivänä, ja tämän katsotaan olevan pelkkää deksametasonikoetta herkempi osoittamaan glukokortikoidiresistenssiä psykiatrisissa sairauksissa. (Holsboer ym. 1987) Terveillä henkilöillä deksametasonin HPA-akselia inhiboiva vaikutus on tavallisesti riittävä estämään kortisolitasojen nousua vasteena CRH:n annostelulle, mutta masennuksessa kyseinen inhibitio vaikuttaa puutteelliselta, jolloin kortisolitasot taas nousevat (Erhardt ym. 2006; Kunugi ym. 2006). Toisaalta osassa tutkimuksista ei ole voitu osoittaa masentuneiden ja terveiden välillä eroa deksametasoni-CRH-kokeen vasteessa (Carpenter ym. 2009; Gervasoni ym. 2004). Gervasoni ym. analysoivat kuitenkin erikseen eri määrän masennusjaksoja sairastaneita potilaita ja totesivat, että vähintään kaksi aiempaa jaksoa sairastaneilla potilailla deksametasoni-CRH-kokeen jälkeiset kortisolipitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat kuin terveillä ($p=0,0088$), vaikka tämä ei pätenyt ainoastaan yhden aiemman jakson sairastaneisiin potilaisiin. On siten mahdollista, että (kuten kynureniinin aineenvaihduntatutkimuksissa) masennuksen toistuvuudella on merkitystä, ja tässä tapauksessa glukokortikoidiresistenssi voisi voimistua masennusjaksojen lukumäärän myötä.

Jatkuva stressi ja siihen liittyvä hyperkortisolismi on tunnetusti haitallista. Esimerkiksi Cushingin oireyhtymään, eli endogeeniseen hyperkortisolismiin, liittyy jopa 70 %:n riski

sairastua masennukseen (Puglisi ym. 2024). Krooninen stressi on myös itsessään Alzheimerin taudin riskitekijä: Ruotsissa suoritetussa kohorttitutkimuksessa todettiin kroonisen stressin aiheuttaman uupumisoireyhtymän (stress-induced exhaustion disorder, SED, F43.8 Ruotsin ICD-järjestelmässä, jonka taustalla on yli kuusi kuukautta kestänyt vaikea stressi ilman riittävää palautumista johtaen uupumukseen, unihäiriöihin ja kognitiivisiin vaikeuksiin) suurentavan Alzheimerin taudin riskiä yli kaksinkertaisesti (OR 2,45). Masennuksen ja SED:n aiheuttama yhteisriski sairastua Alzheimerin tautiin on tätäkin korkeampi (OR 4,00). (Wallensten ym. 2023) Alzheimerin taudissa esiintyy myös kohonneita kortisolitasoja verrattuna terveisiin, ja ne korreloivat heikompiin muistisuorituksiin (Dronse ym. 2023).

Korkeilla kortisolipitoisuuksilla voi olla rakenteellisia aivoseurauksia. Pitkittyneen glukokortikoidialtistuksen on osoitettu johtavan hippokampusten pienentymiseen (Sapolsky ym. 1990). Myös muisti ja muistijäljen muodostuminen heikkenevät stressin vaikutuksesta (Park ym. 2008). Masennuksessa on (periaatteessa juuri korkeisiin kortisolitasoihin sopien) osoitettu pienentyneitä hippokampuksia (Campbell ym. 2004; Schmaal ym. 2016; Sheline ym. 2003; Videbech ja Ravnkilde 2004), erityisesti jos taustalla on useita masennusjaksoja (MacQueen ym. 2003; McKinnon ym. 2009). Ei kuitenkaan ole täyttä yksimielisyyttä siitä, että hippokampusten pieneneminen masennuksessa johtuisi pääosin hyperkortisolismista: eräässä 101 koehenkilön tutkimuksessa ei voitu osoittaa yhteyttä hyperkortisolismiin ja hippokampusten koon välillä (O'Brien ym. 2004). Kyseisessä tutkimuksessa potilaat olivat yli 60-vuotiaita, joten mekanismit saattavat toki vaihdella riippuen siitä, onko kyse myöhäiselämän masennuksesta vai varhaisemmasta taudista. Lisäksi tutkijoilla oli käytettävissään vain tutkimuksenaikaisia syljen kortisolitasoja ilman tietoa aiemmista arvoista. Toisessa tutkimuksessa nähtiin, että suuremmat hippokampukset masentuneilla korreloivat HPA-akselin toiminnan vaimenemiseen (amitriptyliinillä tai paroksetiinilla totetutetun) masennuslääkehoidon aikana. (Colla ym. 2007). Hippokampusten koko saattaa siis ennustaa masennuslääkkeiden vaikutusta kortisolitasoihin.

Hippokampusten koko näyttäisi korreloivan käänteisesti masennusjaksojen yhteiskeston (Colla ym. 2007; Sheline ym. 1999), eli mitä pidempi masennuksen yhteiskesto on, sitä pienemmät ovat hippokampukset. Eräässä meta-analyysissä todettiin toistuvan masennuksen olevan yhteydessä hippokampusten pienentymiseen ($d=-0,17$, $p<0,0001$), kun taas ensimmäistä masennusjaksoaan sairastavien hippokampusten koot eivät eronneet terveistä (Schmaal ym. 2016). Pienet hippokampukset tarjoavat osaltaan mahdollisen selityksen masennuksen ja Alzheimerin taudin yhteydelle: hippokampusatrofia kuuluu Alzheimerin taudin keskeisiin löydöksiin. Se on kaikenikäisillä Alzheimerin tautia sairastavilla henkilöillä voimakkaampaa verrattuna samanikäisiin terveisiin (van de Pol ym. 2006). Näin voitaisiin ajatella masennuksessa esiintyvän hippokampusten rakenteellisen vaurion luovan perustan muistin heikkenemiselle ja edelleen muistisairaudelle, vaikka löytyykin

myös viitteitä siitä, että masennuksen ja Alzheimerin taudin yhteys on riippumaton hippokampusten koosta (Geerlings ym. 2008).

Kiinnostavina kysymyksinä heräävät hyperkortisolismien sekä hippokampusatrofian pysyvyys ja niiden ehkäisy. Masennuksesta toipuneillakin on nähtävissä terveisiin verrattuna pienempiä hippokampusia (Xu ym. 2024) sairauden yhteiskeston korreloiden (Sheline ym. 1996). Xu ym. (2024) totesivat kuitenkin meta-analyyssissään, että pitkittäistutkimuksissa hippokampusten tilavuudet suurenivat elpymän myötä. Elpymällä masennuksesta saattaakin siten olla jonkinasteista vaikutusta hippokampusten kokoon, vaikka ne eivät suurenisikaan aivan terveitä vastaaviksi. Hyperkortisolismien aiheuttama hippokampusatrofia ei myöskään lähtökohtaisesti ole irreversiibeliä: ACTH-riippuvaista Cushingin tautia sairastavilla hippokampusten koko suureni jopa 10 %:lla aivolisäkeleikkauksen eli altisteen poiston jälkeen (Starkman ym. 1999). On mahdollista, että riski pysyväälle hippokampusatrofialle kasvaa masennuksen keston pidentyessä, jolloin masennus olisi tärkeää diagnosoida ja hoitaa ajoissa. Toisaalta Starkmanin ym. tutkimuksessa hippokampusten tilavuuksien suureneminen leikkauksen jälkeen ei ollut riippuvaista Cushingin taudin kestosta, joskin nuoremmilla potilailla ne suurenivat hoidon myötä suhteellisesti enemmän (Starkman ym. 1999).

Kortisolipitoisuudet vaikuttaisivat masennuksen elpymävaiheessa olevan samalla tasolla kuin masennusta sairastamattomilla (Høifødt ym. 2019; Salvat-Pujol ym. 2017). Høifødt ym. (2019) havaitsivat kuitenkin, että useat aiemmin sairastetut masennusjaksot korreloivat korkeampiin kortisolitasoihin myös elpymän saavuttaneilla. On myös viitteitä siitä, että aamunkoittoilmiö olisi voimistunut elpymässä verrokkeihin nähden (Bhagwagar, Hafizi, ja Cowen 2003; Vreeburg ym. 2009). Voimakkaampi aamunkoittoilmiö elpymässä saattaa ennakoita suurentunutta masennuksen uusiutumisen riskiä (Hardeveld ym. 2014), ainakin ensimmäisinä vuosina aiemmin sairastetun jakson jälkeen (Vrshek-Schallhorn ym. 2013). Vastaavasti voimistunut vaste deksametasoni-CRH-testille ennustaa jopa kuusinkertaista masennuksen uusiutumisriskiä sairaudesta toipuneilla (Zobel ym. 2001).

Masennuslääkkeiden käyttö vaikuttaisi suojaavan masentuneita hippokampusten pienentymiseltä. Eräissä tutkimuksissa osoitettiin yhteys hoitamattoman masennuksen keston ja hippokampusten koon pienentymisen välillä, ja että vastaavaa yhteyttä ei ollut masennuslääkkeillä hoidetuilla potilailla (Sheline ym. 2003). Tämä voisi selittyä masennuslääkkeiden neurogeneesiä edistävällä vaikutuksella, jota käsiteltiin edellisessä kappaleessa. Masennuslääkkeiden käytön on myös todettu olevan yhteydessä alhaisempiin kortisolitasoihin (Vreeburg ym. 2009). Eläinkokeissa on saatu aikaan mielenkiintoisia tuloksia: TCA tianeptiini (ja myös muun muassa bentsodiatsepiinit) estää kroonisen stressin aiheuttamaa dendriittiatrofiaa rottien hippokampusissa. Lisäksi tianeptiini kumosi kolmen viikon kortikosteroniannostelun aiheuttaman hippokampusatrofian. (Magariños, Deslandes, ja McEwen 1999)

Tianeptiini tosin on harvoin käytetty, atyyppiseksi TCA:ksi luokiteltu masennuslääke, johon liittyy merkittävä väärinkäyttöpotentiaali (Edinoff ym. 2023).

ECT-hoidon on myös eräässä meta-analyysissä todettu johtavan sekä oikean ($g=0,39$, $p=0,000$) että vasemman ($g=0,31$, $p=0,007$) hippokampuksen tilavuuden suurenemiseen masentuneilla, ainakin tilapäisesti (Gbyl ja Videbech 2018). ECT-hoito näyttäisi lisäävän hippokampusten tilavuutta myös myöhäiselämän masennuksessa (Bouckaert, Winter, ym. 2016). Joitakin viitteitä on siitakin, että vasempaan dorsolateraaliseen prefrontaalikuoreen kohdistuvalla rTMS-hoidolla (masennuksen hoitoprotokolla) on positiivinen vaikutus hippokampuksen kokoon samassa aivopuoliskossa (Hayasaka ym. 2017; Noda ym. 2018).

3.2.3 Uni

Uni ja kognitio ovat läheisesti yhteydessä. Alzheimerin tauti vaikuttaa moneen unen osa-alueeseen: vuonna 2022 julkaistun systemaattisen katsauksen mukaan Alzheimerin taudissa unen kokonaismäärä, hidasaaltounen (perusunen eli NREM-unen syvin vaihe, slow wave sleep) määrä ja vilkeunen (REM-uni, rapid eye movement) määrä vähenevät samalla kun nukahtamisen kesto ja REM-unen latenssi pitenevät ja yöaikainen heräily lisääntyy (Zhang ym. 2022). Ikääntyneillä on myös todettu, että unen pirstaleisuus liittyy suurempaan riskiin sairastua Alzheimerin tautiin sekä nopeampaan kognition heikentymistähtiin (Lim ym. 2013). Tässäkin tapauksessa voidaan ajatella unen heikkenemisen osittain olevan prodromaalioireilua, sillä taustalla olevat Alzheimerin taudille ominaiset patofysiologiset muutokset näyttäisivät itsessään heikentävän unta kognitiivisesti terveilläkin (Blackman ym. 2022; Sprecher ym. 2015, 2017; Winer ym. 2021). Yhteys selittyy kuitenkin tuskin kokonaan esioireilun kautta. Meta-analyysissä vuodelta 2024 todettiin unettomuuden (RR 1,43), unenaikaisten hengityshäiriöiden (RR 1,22) ja tavallista pidemmän (yli kahdeksan tuntia, RR 1,65) unen keston lisäävän Alzheimerin taudin riskiä. Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei voitu osoittaa unen keston ollessa alle seitsemän tuntia, mutta alle neljän tunnin yöuni näytti taas altistavan Alzheimerin taudille. (Wang ym. 2024) Myös levottomien jalkojen oireyhtymään liittyy suurentunut Alzheimerin taudin riski (aHR 1,38) (Kim ym. 2023). Mekanismeja, joiden kautta unihäiriöt itsessään voivat altistaa Alzheimerin taudille, selostetaan myöhemmin tässä kappaleessa.

Masennuksessakin unen häiriintyminen on sekä riskitekijä että seuraus. Erään sateenvarjokatsauksen perusteella unettomuudesta kärsivien riski sairastua masennukseen on 2,31-kertainen (Wu ym. 2023). Myös uniapneaan liittyy suurentunut riski sairastua masennukseen, ja riski on suurempi, mitä vaikeammasta uniapneasta on kyse (Zhao ym. 2024). Masentuneilla unen kokonaiskesto on lyhyempi ja uni on pirstaleisempaa terveisiin verrattuna. Nukahtaminen kestää pidempään ja heräily yön

aikana on yleisempää. Päinvastoin kuin Alzheimerin taudissa, REM-unen latenssi on masennuksessa lyhentynyt. (Ricciardiello ym. 2024) Hidasaaltouneen kesto on lyhentynyt (kuten myös Alzheimerin taudissa) ja REM-unessa esiintyvien silmänliikkeiden tiheys on suurentunut (Pillai ym. 2011). Unihäiriöt näyttäisivät myös lisäävän masennuksen vaikeusastetta (Condominas ym. 2025), ja jatkuvat unihäiriöt lisäävät erään meta-analyysin mukaan toistuvan masennuksen riskiä (RR=7,70) (Bao ym. 2017). Näin ollen voidaan ajatella, että unihäiriöt hankaloittavat masennuksen hoitoakin.

Glymfaattinen järjestelmä huolehtii kuona-aineiden, ylimääräisten proteiinien sekä metaboliittien poistamisesta keskushermostosta. Se on aktiivisimmillaan unen aikana, ja sen aktiivisuus vähenee ikääntyessä (Jessen ym. 2015; Kress ym. 2014). Sen ajatellaan olevan tärkeä osa A β :n ja tau:n poistumismekanismeja aivoista (Iliff ym. 2012, 2014). On vertailtu aivo-selkäydinnesteen A β 42-pitoisuuksien muutoksia 40-60-vuotiailla miehillä, joista osa nukkui läpi yön ja osa valvoi koko yön. A β 42-pitoisuudet laskivat kuudella prosentilla yön läpi nukkuneessa ryhmässä ja pysyivät samalla tasolla valvoneessa ryhmässä (p=0,04). (Ooms ym. 2014) Voidaan siis ajatella, että pidempiaikaiset univaikeudet häiritsevät A β :n (ja oletettavasti myös tau:n) poistumista ja altistavat näin ollen Alzheimerin taudille. Tätä ajatusta tukee tutkimus, jossa osoitettiin, että keski-ikäen unihäiriöt ovat yhteydessä suurempaan aivojen amyloiditaakkaan vanhuusiällä (Choe ym. 2019). On myös todettu, että subjektiivisesti (oman arvion mukaan) lyhyt unen kesto ja heikko unen laatu ovat ikääntyneillä yhteydessä suurempaan amyloidikertymään aivokuorella (Spira ym. 2013). Vanhuusiän unihäiriöt eivät Choen ym. (2019) tutkimuksessa olleet enää merkitsevästi yhteydessä amyloiditaakkaan, kun keski-ikäen unihistoria huomioitiin analyyseissä. Nuoremman aikuisiän unihäiriöt eivät myöskään liittyneet suurempaan amyloiditaakkaan tulevaisuudessa. (Choe ym. 2019) Tästä viimeisimpänä mainitusta yhteydestä ei ole paljoa tutkimustietoa saatavilla, mutta teoriassa on siis mahdollista, että ennen keski-ikää korjaantuva unihäiriö ei samassa määrin altista Alzheimerin taudille, kuin keski-ikässä tai sen jälkeen ilmenevät unihäiriöt.

Unen tiedetään olevan tärkeää kognitiivisten toimintojen ja opitun aineksen säilömuistiin painamisen kannalta. Erityisesti hidasaaltouneen (jonka määrä on vähentynyt sekä masennuksessa että Alzheimerin taudissa) ajatellaan edistävän muistiin painamista (Backhaus ym. 2006; Tucker ym. 2006). Backhaus ym. totesivat edelleen, että REM-uni näyttäisi jonkin verran kompensoivan muistiin painamisen puutteita hidasaaltouneen määrän ollessa pienentynyt. Tämän lisäksi todettiin, että suuremmat kortisolipitoisuudet yön alkuvaiheessa estävät säilömuistiin painamista. (Backhaus ym. 2006) Tavallisesti kortisolipitoisuudet ovat hyvin alhaisia tähän aikaan vuorokaudesta. Aiemmassa kappaleessa selviteltiin masennuksen nostattavaa vaikutusta kortisolitasoihin. Masennuksessa voisi siis esiintyä säilömuistiin painamisen

puutteita hidasaaltouksen lyhentyneestä kestoista, kohonneista kortisolitasoista ja näiden kahden keskinäisestä vuorovaikutussuhteesta johtuen.

On myös viitteitä siitä, että veri-aivoesteen toiminta häiriintyy (He ym. 2014) ja systeeminen tulehdus (Irwin ym. 2016) sekä oksidatiivinen stressi (Hu ym. 2022) lisääntyvät unen puutteessa tai sen häiriintyessä. Hiirillä on osoitettu, että jo lyhytkestoinen unenpuute lisää astrosyyttien fagosyyttistä toimintaa aivoissa ja krooninen unenpuute lisää vuorostaan mikrogliasolujen aktivaatiota (Bellesi ym. 2017). Todennäköisesti unen Alzheimerin taudin riskiä lisäävä vaikutus on monimutkainen ja välittyy usean mekanismin kautta. Uni tarjoutuu joka tapauksessa yhtenä selittävänä tekijänä masennuksen ja Alzheimerin taudin välisessä yhteydessä, unen häiriintymisen ollessa hyvin yleistä masennuksessa. Voidaan ajatella sen olevan sekä mekanistinen tekijä jonka kautta masennus voi altistaa Alzheimerin taudille, että yhteinen riskitekijä molemmille sairauksille.

Ikääntyneiden uniongelmiensa hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta: esimerkiksi usein poikkeuskäyttönä unilääkkeeksi määrätty pieniannoksinen ketiapiini on hiljattain yhdistetty suurempaan muistisairausriskiin iäkkäillä verrattuna sekä tratsodoniin (HR 8,1, $p < 0,05$) että mirtatsapiiniin (HR 7,1, $p < 0,05$) (Hui ym. 2025). Tämä saattaa toisaalta selittyä sillä, että ketiapiinia on saatettu määrätä herkemmin, mikäli potilaalla on ollut esimerkiksi alkava muistisairaus, mikä vääristäisi tuloksia. Vuorostaan on havaittu, että tratsodonin käyttö saattaa hidastaa kognition heikentymistä sekä kognitiivisesti terveillä että muistisairailta ikäihmisillä (La ym. 2019). Toisaalta toisessa tutkimuksessa sillä ei näyttänyt olevan vaikutusta muistisairauksien riskiin (Brauer ym. 2019).

Bentsodiatsepiinien osalta on sateenvarjokatsauksessa vuodelta 2023 osoitettu, että niiden käytön ja muistisairauden riskin välillä on olemassa yhteys (efektikoko 1,38-1,78), mutta kausaalisuutta ei ole voitu osoittaa ja näytön aste on heikkoa (Wu ym. 2023). Myös Z-lääkkeiden osalta tulokset ovat eriäviä ja näytön aste heikkoa (Ettcheto ym. 2020). Eräissä meta-analyyseissä yli 12 viikon hoito melatoniinilla paransi kognitioita varhaisessa Alzheimerin taudissa ($p < 0,00001$) (Sumsuzzman ym. 2021).

3.3 Masennuksen hoidon vaikutus Alzheimerin taudin riskiin

Eryteisesti toistuva tai krooninen masennus vaikuttaisi lisäävän Alzheimerin taudin riskiä. Erään tutkimuksen mukaan muistisairauden riski ylipäättään kasvaa keskimäärin 13 %:lla jokaista sairaalahoitoa vaativaa masennusjaksoa kohden. Yhden ja kahden sairastetun masennusjakson välillä ei ollut merkitsevää eroa (HR 1,00 molempien kohdalla), mutta kolmannen jakson myötä riski kasvoi ollen 2,89-kertainen. Yli viisi sairaalahoitoa vaatinutta masennusjaksoa sairastaneilla riski oli jo 6,16-kertainen. (Kessing ja Andersen 2004) Vertailtaessa pitkä- ja lyhytkestoista masennusta masennuslääkeresepien määrän ja uusintojen perusteella, toisessa tutkimuksessa

pääteltiin, että pitkäkestoisempi masennus (yli 20 reseptiä) lisäisi muistisairauksien riskiä 40 % enemmän kuin lyhytkestoinen (kymmenen tai vähemmän reseptiä) (Larsen ym. 2022). Masennuksessa esiintyvä hippokampusatrofia vaikuttaisi myös, kuten aikaisemmin todettiin, olevan riippuvainen masennuksen kokonaiskestosta (McKinnon ym. 2009; Sheline ym. 1999). Edelleen on esitetty, että pienemmät hippokampusatropiat ovat voimakkaammin yhteydessä hoitamattoman masennuksen kestoon kuin masennuslääkkeillä hoidetun masennuksen kestoon (Sheline ym. 1996). Tämä herättää kysymyksen siitä, voitaisiinko Alzheimerin tautia ennaltaehkäistä hoitamalla masennusta tehokkaasti.

Masennuslääkkeet voisivat teoriassa pienentää Alzheimerin taudin riskiä niiden anti-inflammatorisen ja neurogeneesiä edistävän sekä hippokampusatropialta suojaavan vaikutuksensa perusteella. Kuten aiemmissa kappaleissa selostettiin, on osoitettu, että masennuslääkkeet vähentävät mikrogliaktiivisuutta (Nicolai ym. 2023) ja laskevat CRP:n ja tulehduksen välittäjäaineiden pitoisuuksia veressä (Cattaneo ym. 2013; García-García ym. 2022; Liu ym. 2020; O'Brien ym. 2006). On viitteitä siitä, että masennuslääkkeiden käyttö suojaisi hyperkortisolismilta (Vreeburg ym. 2009) ja hippokampusatropian pienentymiseltä (Sheline ym. 2003). Masennuslääkitykseen on niin ikään yhdistetty BDNF:n ilmentymisen ja/tai sen pitoisuuksien nousu (Cattaneo ym. 2013; Hasanabadi ym. 2024; Madsen ym. 2024; Merabtine ym. 2024; Ünal ym. 2023), jolloin lisääntynyt neurogeneesi voisi selittää hippokampusatropian säilymistä. On toki epäselvää, kuinka hyvin tutkimuksissa mitatut perifeeriset BDNF-pitoisuudet heijastavat sentraalista tilannetta ja todellista neurogeneesiä.

On viitteitä siitä, että ikääntyneillä masentuneilla, joilla seerumin A β 40/42-suhde on suurentunut ja A β 42-pitoisuudet alentuneet, nämä pitoisuusmuutokset tasaantuisivat terveitä vastaaville tasoille vuoden mittaisen elpymävaiheen jälkeen (Natsume ym. 2022). Yhdessä tutkimuksessa havaittiin, että kognitiivisesti terveiden ikääntyneiden henkilöiden aivojen A β -kertymän määrä oli pienempi, mikäli he olivat käyttäneet masennuslääkkeitä (useimmiten SSRI-lääkkeitä) edeltäneiden viiden vuoden aikana verrattuna heihin, jotka eivät olleet käyttäneet masennuslääkkeitä. Lisäksi masennuksen lääkehoidon kesto oli käänteisesti yhteydessä A β :n määrään. Tässä tutkimuksessa ei toisaalta ollut tietoa tutkittavien masennusanamneesista, jolloin on oletettavaa, että masennuslääkkeillä hoidetussa ryhmässä esiintyi myös enemmän masennusta. (Cirrito ym. 2011) Vastaavasti sekä kognitiivisesti terveillä että MCI:ä ja Alzheimerin tautia sairastavilla henkilöillä on toisessa tutkimuksessa osoitettu, että SSRI-lääkehoidon kesto oli käänteisesti yhteydessä aivojen A β -kertymän määrään ($p < 0,05$) (Bouter ja Bouter 2022). Bouter ja Bouter (2022) totesivat toisaalta, että A β -kertymän määrässä ei ollut merkitsevää eroa vertailtaessa SSRI-lääkkeillä hoidettua ja hoitamattomaa ryhmää, eikä masennustaustakaan vaikuttanut tuloksiin. Vastaavasti on viitteitä siitä, että aiemmin elämässä käytetyillä masennuslääkkeillä ei ole yhteyttä aivo-selkäydinnesteen A β 42-, tau- tai APP-pitoisuuksiin aMCI-potilailla (amnestinen eli

muistin heikentymänä ilmenevä MCI) (Bartels ym. 2018). On mahdollista, että lääkeshoidon täytyy olla riittävän pitkäkestoista, jotta sillä olisi suojaava vaikutus Alzheimerin taudin patofysiologisia muutoksia vastaan.

Masennuslääkkeet voivat itsessään parantaa kognitioita. Tuoreen meta-analyysin perusteella masennuslääkkeillä on pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä kohentava vaikutus masennusta sairastavien ikääntyneiden muistiin ja oppimiseen (SMCRH=0,254, p=0,001) (SMCRH=Standardized Mean Change (Raw scores), Hedges-corrected). Tarkemmin eri lääkeryhmiä tarkasteltaessa todettiin tämän koskevan SSRI-lääkkeitä ja erityisesti sertraliinia. Sertraliinia on toisaalta tässä yhteydessä tutkittu suhteellisen paljon, mikä saattaa selittää sen, että se osoittautui muita lääkkeitä tehokkaammaksi. (Ainsworth ym. 2024) SSRI-lääkkeet on toisessakin meta-analyysissä todettu tehokkaimmiksi masennuslääkkeiksi masentuneiden kognitioiden kannalta (Prado, Watt, ja Crowe 2018). Ainsworth ym. (2024) julkaisemaan analyysiin sisältyi yksi tutkimus, jossa selviteltiin vortiooksetiinin tehoa kognitioon ja todettiin sen parantavan prosessointinopeutta, oppimista ja muistia (Katona, Hansen, ja Olsen 2012). Vortiooksetiini on suhteellisen uusi masennuslääke, joka estää serotoniinin takaisinottoa ja moduloi serotoniinireseptoreita (Mørk ym. 2012). Tämän vuoksi sitä ei yleensä luokitella perinteiseksi SSRI-lääkkeeksi. Vortiooksetiinilla on sittemmin osoitettu olevan kohentava vaikutus myös muiden kuin ikääntyneiden kognitioon. Kuuteen satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen perustuvassa meta-analyysissä todettiin sen parantavan DSST-pisteitä (Digit Symbol Substitution Test) (WMD 2,44, p<0,001) ja laskevan PDQ-pisteitä (Perceived Deficits Questionnaire) (SMD -0,40, p<0,001) lumelääkkeeseen verrattuna (Huang ym. 2022). Vortiooksetiinia on myös vertailtu essitalopraamiin, jolloin molemmat paransivat kognitiota, joskin essitalopraami osoittautui tässä tapauksessa hieman tehokkaammaksi (Mishra ym. 2025).

Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy erään meta-analyysin mukaan ylipäättään suurempi riski sairastua muistisairauksiin, mutta tämä liittyy mahdollisesti siihen, että masennukseen itsessään liittyy suurempi muistisairauksien riski (Moraros ym. 2017). Erään tutkimuksen mukaan masennuslääkkeet pienentävät muistisairauksien riskiä sekä yksinään että yhdessä psykoterapian kanssa, mutta yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä tarkasteltaessa muistisairauksista juuri Alzheimerin tautia erikseen (Yang ym. 2023). Toisessa tutkimuksessa kuitenkin osoitettiin, että masennuslääkkeiden käyttö kumoaisi masennukseen liittyvää suurentunutta Alzheimerin taudin riskiä (Burke ym. 2018). Eri lääkkeitä erityisesti sertraliinin todettiin pienentävän Alzheimerin taudin riskiä (HR=0,17, p<0,05). Burke ym. (2018) totesivat, että mirtatsapiini (HR=0,32) ja essitalopraami (HR=0,30) näyttäisivät myös pienentävän Alzheimerin taudin riskiä, mutta nämä tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Yli kaksi vuotta kestävä masennuslääkehoito näyttäisi joka tapauksessa yleisesti vähentävän muistisairauksien riskiä (Bartels ym. 2020). Essitalopraami ja trisykliset masennuslääkkeet olivat Bartelsin ym. (2020) tutkimuksessa yhteydessä parhaaseen riskivähennykseen. Alzheimerin taudin

riskiä ei tässä tutkimuksessa tarkasteltu erikseen, joskin Alzheimerin tauti edustaa suurta osaa muistisairaustapauksista. (Bartels ym. 2020) Eräässä aiemmassa tutkimuksessa taas havaittiin, että trisyklisillä ja muilla vanhemmilla masennuslääkkeillä oli suotuisa vaikutus nimenomaan Alzheimerin taudin riskiin, mutta SSRI-lääkkeillä ei (Kessing ym. 2011).

Osa tutkimuksista puhuu sen puolesta, ettei masennuslääkkeillä olisi vaikutusta muistisairauksien riskiin (Almeida ym. 2017; Heath ym. 2018; Ramos-Cejudo ym. 2024; Saczynski ym. 2010). Näissä tutkimuksissa tarkasteltiin toisaalta ikääntyneitä henkilöitä, joilla prodromaaliteorian merkitys kasvaa, eli Alzheimerin taudin tautimuutoksia onkin mahdollisesti jo taustalla aiheuttaen itsessään masennusoireita ja/tai vaikeuttamassa niiden hoitoa. Onkin osoitettu, että runsaamat A β -kertymät aivoissa ovat yhteydessä huonompaan masennuslääkevasteeseen kognitiivisesti terveillä ikääntyneillä (Taylor ym. 2021), mikä voi johtaa pidempään masennuksen kestoon ja suurempaan relapsiriskiin. Tämän vuoksi olisi mielekästä tutkia hoidon ja elpymän saavuttamisen merkitystä riskin muovautumisen kannalta pidemmällä aikavälillä ja nuoremmalla iällä aloitetulla seurannalla.

Vaikka masennuslääkitys ei kokonaan poistaisi Alzheimerin taudin riskiä, se vaikuttaa ainakin viivästyttävän konversiota aMCI:stä Alzheimerin tautiin: aMCI-potilailla aiempi yli neljä vuotta kestänyt SSRI-hoito oli yhteydessä Alzheimerin taudin puhkeamisen viivästyymiseen jopa kolmella vuodella ($p < 0,001$) (Bartels ym. 2018). Masennuksen hoito muilla kuin SSRI-lääkkeillä oli toisaalta yhteydessä nopeampaan konversioon, lääkkeillä hoitamattomiin verrattuna. Tutkijat kylläkin pohtivat, että muilla lääkeryhmillä hoidetuilla potilailla on saattanut olla hoitoresistentimpi masennus: he eivät välttämättä ole reagoineet kokeiltuihin ensilinjan hoitoihin ja ovat siksi vaihtaneet valmisteita muita enemmän. (Bartels ym. 2018) Masennuksen vaikeahoitoisuus saattaisi tällöin korreloida riskiin pikemmin kuin lääkitys.

Masennuksen psykoterapeuttisten hoitomenetelmien vaikutusta Alzheimerin taudin riskiin on tutkittu melko vähän. Kognitiivis-behavioraalinen terapia vaikuttaisi laskevan IL-6-pitoisuuksia veressä (Ma ym. 2022) ja vähentävän TSPO-ilmentymistä aivoissa (Li ym. 2018), jolloin se voisi teoriassa pienentää Alzheimerin taudin riskiä vähentämällä neuroinflammaatiota. Sekä John ym. (2023) että Yang ym. (2023) ovat osoittaneet muistisairauksien riskin yleisesti pienenevän masennuksen psykoterapeuttisten hoitojen myötä (HR=0,88 ja $p < 0,001$; HR=0,74 ja $p = 0,01$), mutta tämä yhteys ei enää ollut todettavissa, kun muistisairautta tarkennettiin Alzheimerin taudiksi (John ym. 2023; Yang ym. 2023).

ECT-, rTMS- ja ketamiinihoito johtavat, kuten aiemmin selostettiin, perifeeristen BDNF-pitoisuuksien nousuun (Meshkat ym. 2022). ECT- ja rTMS-hoidot on myös yhdistetty suurempaan hippokampusten tilavuuksiin masennuksessa (Bouckaert, Winter, ym. 2016; Gbyl ja Videbech 2018; Hayasaka ym. 2017; Noda ym. 2018). Näiden hoitojen

suoranaista vaikutusta Alzheimerin taudin riskiin ei ilmeisesti ole tutkittu, mutta rTMS näyttäisi kuitenkin parantavan kognitioita sekä masennuksessa, lievässä kognitiivisessa heikentymässä (MCI) että Alzheimerin taudissa (Chou, Ton That, ja Sundman 2020; limori ym. 2019). Hiirillä on osoitettu, että rTMS-hoito ehkäisee muistin heikkenemistä, parantaa glymfaattista kiertoa sekä vähentää aivojen A β -kertymää ja mikrogliaktivaatiota (Lin ym. 2021). On siten pohdittu, voisiko rTMS-hoidon kognitiota kohentava vaikutus välittyä glymfaattisen kierron tehostumisen kautta. MCI:ä ja lievää Alzheimerin tautia sairastavilla henkilöillä on kuitenkin eräässä kokeessa osoitettu, että heidän kognitionsa kyllä parani viivästetysti neljä viikkoa rTMS-hoitosarjan jälkeen, mutta MRI:llä todettavaa glymfaattisen kierron paranemista ei ollut osoitettavissa (Yang ym. 2025). Toisaalta on osoitettu, että rTMS-hoito paransi glymfaattista kiertoa MCI-potilailla, jotka kantoivat ApoE ϵ 4-alleelia, ja tämä muutos korreloi muistin paranemiseen (Sundman ym. 2025). Masentuneilla 21-83-vuotiailla on tutkittu ECT-hoidon vaikutusta aivo-selkäydinnesteen A β 42-pitoisuuksiin ja todettu pitoisuuksien nousevan silloin, kun hoito tehoaa masennukseen ($p=0,023$) (Kranaster ym. 2016). Tämä voisi viitata siihen, että A β 42:a siirtyy pois aivokudoksesta aivo-selkäydinnesteeseen ECT-hoidon myötä. Toisaalta tutkiessa Alzheimerin taudin hiirimalleja on todettu, että ECT-hoidolla ei ollut vaikutusta korteksiin ja hippokampusten mikrogliasoluihin eikä myöskään näiden alueiden A β -kertymiin (Svensson ym. 2021).

4 YHTEISET RISKI- JA SUOJAAVAT TEKIJÄT

4.1 Yhteiset riskitekijät

4.1.1 Vaskulaariterveys

Masennus lisää sydän- ja verisuonisairauksien sekä aivoverisuonitautien riskiä (Arnaud ym. 2022; Daskalopoulou ym. 2016), ja nämä vuorostaan lisäävät masennuksen riskiä (Rafiei ym. 2023; Rensma ym. 2018). Masennuksen esiintyvyys esimerkiksi verenpainetautia sairastavilla on noin 27 % (Li ym. 2015). Mielenkiintoista on myös se havainto, että statiinit (joiden merkitys vaskulaariterveyden kannalta tiedetään olevan suuri niiden lipidiprofiilia muovaavan vaikutuksensa vuoksi) pienentävät erään meta-analyysin perusteella masennuksen riskiä (OR=0,68), joskin analyysiin sisällytettyjen tutkimusten heterogeenisyys oli kohtalaisen suurta (Parsaik ym. 2014). Lisäksi kolmessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa on osoitettu, että statiinit yhdessä joko fluoksetiin tai sitalopraamin kanssa lieventävät masennusoireita masentuneilla henkilöillä enemmän kuin pelkkä fluoksetiini- tai sitalopraamihoito. Kuuden viikon kohdalla HAM-D-pisteet laskivat statiinin ja masennuslääkkeen yhdistelmähoidolla keskimäärin noin 13 pisteellä, kun taas pelkällä

masennuslääkehoidolla ne laskivat noin 10 pisteellä. (Ghanizadeh ja Hedayati 2013; Gougol ym. 2015; Haghighi ym. 2014)

Vaskulaarisen masennuksen hypoteesin mukaan aivoverisuonitaudit ovat läheisesti yhteydessä masennukseen (van Agtmaal ym. 2017; Taylor ym. 2013). Pienten aivoverisuonten sairauksiin ja heikentyneeseen aivoverenkiertoon viittaavia MRI-löydöksiä ovat muun muassa lakunaariset infarktut, aivokuoren mikroverenvuodot ja valkean aineen muutokset (white matter hyperintensities) (Brickman ym. 2009; Wardlaw ym. 2013), ja nämä löydökset ovat itsessään yhteydessä kognitiiviseen heikentymiseen (Kloppenborg ym. 2014). Valkean aineen muutoksia esiintyy erään meta-analyysin mukaan jonkin verran enemmän masennuksessa verrattuna terveisiin ($g=0,189$, $p=0,012$), ja erityisesti myöhään alkaneessa masennuksessa (Salo ym. 2019). Ikääntyneillä on osoitettu, että aivoverisuonitaudit liittyvät heikompaan masennuslääkevasteeseen (Paranthaman ym. 2012; Patankar ym. 2007). Vaskulaarista masennusta pidetään usein nimenomaan myöhäiselämän masennuksen alaryhmänä. Vaskulaarisia häiriöitä on kuitenkin todettu nuorillakin masentuneilla: on esimerkiksi havaittu terveistä poikkeavaa verisuonten endoteelin toimintahäiriötä masentuneilla kokeessa, jossa tutkittavien mediaani-ikä oli vain 43 vuotta (Rybakowski ym. 2006). Nuorilla aikuisilla on myös osoitettu, että kohtalaisen korkeat tai korkeat masennusoirepisteet olivat yhteydessä suurempaan verenpainetaudin riskiin ($OR=1,89$ ja $OR=2,83$) (Davidson ym. 2000). Vaikuttaa siis siltä, että masennus sekä altistaisi sydän- ja verisuonisairauksille, että kehittyisi niiden pohjalta, eikä tämä ilmiö rajoitu ainoastaan ikääntyneisiin.

Endoteelin toimintahäiriö liittyy läheisesti sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin, kuten hyperkolesterolemiaan ja verenpainetautiin, ja se viittaa alkavaan ateroskleroosiin (Daiber ym. 2017). Masennuksessa endoteelin toiminta on häiriintyneen virtausvälitteisen olkavaltimon laajenemisen (FMD: flow-mediated dilatation) perusteella heikentynyttä. Näin oli kliinisesti diagnosoidussa masennuksessa, kun taas diagnostisen kynnyksen alittavat masennusoireet eivät samassa tutkimuksessa olleet yhteydessä endoteelin toiminnan muutoksiin. (Waclawovsky ym. 2021) Koholla olevat endoteelimerkit plasmassa (esimerkiksi intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)), joita pidetään endoteelin toimintahäiriön osoittajina, ovat myös yhteydessä myöhäiselämän masennukseen (van Agtmaal ym. 2017).

Masennuslääkkeet voivat vaikuttaa myönteisesti verenpaineeseen. Vertailtaessa sitalopraamin ja verenpainelääkkeen yhdistelmän vaikutusta verrattuna pelkkään verenpainelääkkeeseen masentuneilla todettiin, että kahden kuukauden yhdistelmähoito johti monoterapiaa merkittävämpään systolisen ($124,5\pm 12,4$ vs $133,8\pm 16,5$; $p=0,009$) ja diastolisen ($73,7\pm 9,7$ vs $80,7\pm 10,3$; $p=0,002$) verenpaineen laskuun kahden kuukauden kohdalla (Namdar ym. 2024). On myös viitteitä siitä, että

masennuslääkkeet voisivat parantaa verisuonten endoteelin toimintaa. Viiden tutkimuksen meta-analyysissä, jossa vertailtiin FMD-mittauksia masentuneilla ennen SSRI-lääkehoitoa ja sen jälkeen, todettiin hoidon johtavan FMD:n paranemiseen keskimäärin 1,97 %:lla ($p=0,032$) (Delialis ym. 2022). Tämä päti myös henkilöihin, joilla oli ennestään tiedossa ateroskleroosisairaus. FMD:n nousu yhdellä prosentilla pienentää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä 8-13 %:lla eri meta-analyysien mukaan (Thijssen ym. 2019). SSRI-hoidon on myös todettu johtavan endoteelivaurion ja verihitaleiden aktivaation markkereiden (esimerkiksi ICAM-1, happiradikaalit (ROS), typpioksidi (NO), β -tromboglobuliini (β -TG), platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1)) pitoisuuksien korjaantumiseen terveitä vastaavalle tasolle (Lopez-Vilchez ym. 2016; Serebruany ym. 2005). Toisaalta aiemmassa tutkimuksessa, jossa endoteelin toimintahäiriötä mitattiin pulssiaaltoanalyysillä, masennuksessa esiintyvä endoteelin toimintahäiriö ei palautunut lääkkein saavutetussa elpymässäkään (Rybakowski ym. 2006).

Tutkittaessa masennuslääkkeiden vaikutuksia lipoproteiinipitoisuuksiin SSRI-lääke paroksetiin on osoitettu alentavan lipoproteiini (a)-pitoisuuksia (Lp(a)) (Paslakis ym. 2011). Lp(a) on voimakas sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (Alhomoud ym. 2023). Lisäksi on osoitettu, että sekä mirtatsapiini että venlafaksiini muokkaavat LDL/HDL-suhdetta (low-density lipoprotein/high-density lipoprotein, matala- ja korkeatiheyksisen lipoproteiinin suhde) suotuisammaksi eli pienemmäksi niillä masentuneilla potilailla, joilla hoito on tehokas (Hummel ym. 2011). Hummel ym. (2011) osoittivat myös, että LDL:n koostumus muuttui hoidon myötä vähemmän ateroogeeniseksi (eli apolipoproteiinin suhde triglyserideihin kasvoi). SSRI-lääkkeiden on lisäksi osoitettu pienentävän sydäninfarktien riskiä masentuneilla sepelvaltimotautipotilailla (RR=0,54), mutta niillä ei toisaalta ollut vaikutusta esimerkiksi kuolleisuuteen tai aivohalvausten riskiin (Fernandes ym. 2021). Masennuslääkkeiden käytöllä ei myöskään aiemmin tehdyssä tutkimuksessa ole voitu osoittaa olevan vaikutusta sepelvaltimotaudin riskiin (Huang ym. 2013). SSRI-lääkkeiden käytön on jopa osoitettu olevan yhteydessä suurempaan aivoverisuonitaudin riskiin (RR=1,24), ja trisyklisten masennuslääkkeiden käytön on osoitettu olevan yhteydessä akuuttien kardiovaskulaaritapahtumien riskiin (RR=1,29) (Biffi ym. 2017). Kaikissa Biffin ym. (2017) julkaisemaan meta-analyysiin sisältyvissä tutkimuksissa ei kuitenkaan erikseen kontrolloitu itse masennuksen vaikutusta riskiin, mikä on saattanut vääristää tuloksia.

Sydän- ja verisuonisairaudet sekä aivoverisuonisairaudet ovat myös yhteydessä suurentuneeseen Alzheimerin taudin riskiin (Arvanitakis ym. 2016; Wu ym. 2025). Verenpaineauti keski-iässä lisää Alzheimerin taudin riskiä noin 19 %:lla erään laajan meta-analyysin mukaan (Ou ym. 2020). Ou ym. totesivat myös, että myöhäiselämän verenpaineauti ei kuitenkaan lisäisi Alzheimerin taudin riskiä. On toisaalta osoitettu, että verenpainealääkitys myöhäiselämässä alentaa muistisairauksien riskiä:

hoitamattomaan verenpainetautiin liittyy ikääntyneillä 37 % suurempi riski sairastua muistisairauteen terveisiin verrattuna ja 32 % suurempi riski verrattuna verenpainepotilaisiin, joilla on verenpainelääkitys käytössä (Lennon ym. 2024). Verenpainelääkitystä käyttävillä riski oli vain 4 % suurempi kuin verenpainetautia sairastamattomilla. Lennon ym. (2024) eivät toisaalta erikseen arvioineet Alzheimerin taudin riskiä, ja on siten mahdollista, että verenpaineen hoito korostuu vielä enemmän muiden muistisairauksien ehkäisyssä.

Myös metabolinen oireyhtymä näyttäisi altistavan Alzheimerin taudille: verenpainetaudin lisäksi hyperglykemia ja diabetes, matala HDL ja hypertriglyseridemia ovat yhteydessä suurempaan riskiin. Toisaalta suurempi vyötärön ympärysmitta oli samassa tutkimuksessa yhteydessä pienempään Alzheimerin taudin riskiin, mikä saattaa tosin selittyä sillä, että Alzheimerin taudille alttiit henkilöt ovat myös alttiimpia painonlaskulle. (Zuin ym. 2021) Statiinien käyttö vähentää eri meta-analyysien mukaan Alzheimerin taudin riskiä 29-32 %:lla (Du ym. 2025; Olmastroni ym. 2022). Du ym. totesivat, että statiinien riskiä alentava vaikutus on suurempi, mikäli hoito toteutetaan alle 70-vuotiaana.

Alzheimerin taudissa aivojen verivirtaus on lähteestä riippuen noin 20-40 % heikompaa kuin terveillä (Bateman ym. 2006; Claassen ym. 2009). Aivoverenkierron autoregulaatio, eli aivojen verenvirtauksen säätely verenpaineen vaihtelun mukaan, ei kuitenkaan vaikuta heikenevän Alzheimerin taudissa erään meta-analyysin perusteella (Heutz ym. 2023). Verenkierron säätelyhäiriöt ovat kuitenkin toisen tutkimuksen mukaan merkittäviä erityisesti Alzheimerin taudin patofysiologisten muutosten varhaisvaiheessa, jolloin ne saattavat vaikuttaa taudin kehitykseen (Iturria-Medina ym. 2016). Alzheimerin taudissa on myös todettu veri-aivoesteiden toiminnan häiriintymistä (Zipser ym. 2007). Tämän taustalla on muun muassa aivoverisuonten perisytyttien vaurioituminen (Halliday ym. 2016; Miners ym. 2019; Sengillo ym. 2013) ja tyvikalvon rappeutuminen (Salloway ym. 2002). Eräällä A β 42:n muodolla, fibrillaarisella A β 42:lla, on osoitettu olevan haitallinen vaikutus veri-aivoesteeseen aiheuttamalla tulehdusta ja endoteelisolujen kuolemaa (Griffin ym. 2016). Griffin ym. (2016) osoittivat edelleen, että hoito simvastatiinilla ja lovastatiinilla vähensi fibrillaarisen A β 42:n inflammatorista vaikutusta, mikä suojasi veri-aivoestettä.

Hiirillä on osoitettu, että A β läpäisee heikennettyä veri-aivoestettä helpommin ehyeseen esteeseen verrattuna. Tätä ilmiötä tutkittiin heikentämällä veri-aivoestettä pertussistoksiinilla, jolloin A β :a kertyi aivoverisuonten seinämiin ja aivokudokseen. Vastaavaa ei nähty hiirillä, joilla oli ehjä veri-aivoeste. (Clifford ym. 2007) Voitaisiin kuvitella, että A β pääsisi helpommin myös pois aivoista, mikäli veri-aivoeste on heikentynyt, mutta Clifford ym. (2007) totesivat A β :n sitoutuvan neuroneihin sen päästyä aivokudokseen, eikä se siis enää poistunut samaan tapaan. Veri-aivoesteiden toimintahäiriön myötä muutkin aivoille potentiaalisesti haitalliset partikkelit ja

molekyylit saattavat päästä vaurioittamaan rakenteita ja näin myötävaikuttamaan neurodegeneraatioon. Toimiva veri-aivoeste estää siis muun muassa A β :n pääsyn aivoihin, mutta se on muutakin kuin puhtaasti mekaaninen este: siinä on lukuisia kuljetusproteiineja, jotka valikoivasti ohjaavat liikennettä molempiin suuntiin. Yksi näistä kuljetusproteiineista on LRP-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1), joka toimii tärkeänä osana A β :n kuljetusta aivoista pois (Kanekiyo ym. 2012; Shibata ym. 2000). Veri-aivoesteen vaurioituessa tämä poistumismekanismi ei toimi normaalisti, ja Kanekiyo ym. (2012) totesivatkin runsaamman A β -kertymän niiden hiirien aivoissa, joilta LRP-1 oli poistettu. Veri-aivoesteen vaurio johtaa siis nykytiedon mukaan sekä mekaanisen esteen heikentymiseen, eli A β :n lisääntyneeseen pääsyyn aivoihin, että toimintahäiriöön, eli A β :n häiriintyneeseen kuljetukseen pois aivoista.

Masennuksessakin on viitteitä veri-aivoesteen toimintahäiriöstä. Aivojen astrosyyttien ilmentämän S100B-proteiinin pitoisuus seerumissa on tavallisesti matala, mutta veri-aivoesteen vaurioituessa sen on todettu nousevan (Marchi ym. 2004). Perifeerisen veren S100B-pitoisuus on masennuksessa koholla erään meta-analyysin perusteella (Futtrup ym. 2020). Muun muassa niin sanotut tiiviit liitokset ovat tärkeitä veri-aivoesteen toiminnan kannalta, ja näiden liitosten proteiineihin kuuluvan klaudiini-5:n ilmentyminen on vaimentunut masentuneiden henkilöiden hippokampuksissa (Greene, Hanley, ja Campbell 2020). Ei tiedetä, onko veri-aivoesteen toimintahäiriö masennuksen syy vai seuraus. Sen tiedetään kuitenkin olevan, yhdessä muiden vaskulaaristen häiriöiden kanssa, masennusta ja Alzheimerin tautia yhdistävä tekijä.

4.1.2 Genetiikka

ApoE esiintyy verenkierrossa osana lipoproteiineja. Se on tärkeä osa kolesterolin kuljetusketjua, ja näin ollen myös vaskulaariterveyttä. ApoE:n ϵ 4-alleeli tunnetaan sporadisen Alzheimerin taudin tärkeimpänä geneettisenä riskitekijänä, ja se on myös yhdistetty varhaisempaan sairastumisikään. (Saunders ym. 1993; Verghese, Castellano, ja Holtzman 2011) ApoE ϵ 4-alleeli on yhdistetty veri-aivoesteen toimintahäiriöön ja vaurioitumiseen (Montagne ym. 2020), unihäiriöihin (Blackman, Love, ym. 2022), korkeampiin LDL-pitoisuuksiin (Bennet ym. 2007) ja ateroskleroosiin (Centa ym. 2018). Masentuneilla se on yhdistetty kohonneen verenpaineen riskiin (Hestad ym. 2016). ApoE ϵ 4-alleeliin liittyy lisäksi muihin alleleihin verrattuna suurempi amyloiditaakka aivoissa ja alhaisemmat A β 42-pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä (Morris ym. 2010). Tämän ajatellaan selittyvän muun muassa sillä, että ϵ 4-alleeli heikentää A β :n poistumista aivoista ja edistää amyloidiplakkien muodostumista. Lisäksi sen ajatellaan heikentävän plastisiteettia ja altistavan neuroinflammaatiolle. (Verghese ym. 2011) Kognitiivisesti terveillä ikääntyneillä, jotka ovat homotsygotteja ϵ 4-alleelin suhteen, on todettu hippokampusten pienenemistä heterotsygotteihin ja ei-kantajiin verrattuna (Lemaître ym. 2005). Nuoremmilla (mediaani-ikänsä noin 34 vuotta) ϵ 4-alleelin suhteen

homotsygooteilla henkilöillä ei ole voitu osoittaa vastaavaa hippokampusten pienenemistä suhteutettuna kallonsisäiseen kokonaistilavuuteen (Goltermann ym. 2019). Erässä tutkimuksessa on osoitettu, että pitkäaikaisella omega-3-rasvahapporavintolisällä voitaisiin neutralisoida ApoE ε4-kantajuuteen liittyvää suurentunutta Alzheimerin taudin riskiä (Li ym. 2022).

On viitteitä siitä, että masennus, joka on sairastettu yli kymmenen vuotta ennen Alzheimerin taudin diagnoosin asettamista, lisää Alzheimerin taudin riskiä yli yhdeksänkertaiseksi ainoastaan ApoE ε4-kantajilla ($p=0,01$) (Karlsson ym. 2015). ApoE-alleleilla ei vuorostaan ollut merkitsevää vaikutusta riskiin, kun masennuksen ja Alzheimerin taudin sairastumisväli oli alle kymmenen vuotta. Sekä ApoE ε4-alleelin kantajuus että masennus liittyvät muutoin kognitiivisesti terveillä heikentyneeseen muistiin ja erityisesti silloin, kun molemmat riskitekijät esiintyvät yhdessä (Bonk ym. 2022). Yhdessä ne suurentavat lisäksi Alzheimerin taudin riskiä 5-6- (Kim ym. 2011) tai jopa 10-13-kertaiseksi (Burke ym. 2016; Irie ym. 2008) verrattuna henkilöihin, joilla ei ole kumpaakaan riskitekijää. Masennuksen oireet ovat ApoE ε4-kantajilla erään tutkimuksen mukaan yhteydessä runsaampaan PET-kuvantamisella osoitettavaan taukertymään entorinaalisella aivokuorella ($p=0,006$) ja amygdalassa ($p=0,012$) (Gonzales ym. 2021). Entorinaalinen aivokuori sijaitsee temporaalilohkossa, ja se osallistuu hippokampuksen neurogeneesin säätelyyn ja tapahtumamuistiin (Kim ja Park 2021). ApoE ε4-homotsygooteilla on osoitettu työmuistin heikkenemistä jo keski-ikässä, mutta yhteys oli tässä tutkimuksessa riippumaton masennusdiagnoosista (Goltermann ym. 2019). Goltermann ym. (2019) totesivat myös, että masennuksessa esiintyvä hippokampusatrofia oli riippumatonta ApoE-alleeleista.

ApoE ε4-kantajuuteen on yhdessä kohorttitutkimuksessa liitetty suurempi riski sairastua myöhäiselämän masennukseen (OR 1,75, $p=0,048$) (Skoog ym. 2015) vaikka analyysit kontrolloitiin myöhemmän muistisairausdiagnoosin suhteen. Useampi tutkimus puhuu kuitenkin sitä vastaan, että ApoE ε4-kantajuus liittyisi suurentuneeseen riskiin sairastua masennukseen (Burns ym. 2020; Iveson ym. 2022). Toisaalta yhdessä pienessä aineistossa havaittiin, että se olisi yhteydessä suurempaan riskiin masennuksen uusiutumiseen (HR 2,11, $p=0,03$) (Obinata ym. 2021). Tämä sopii siihen ajatukseen, että Alzheimerin taudin riski olisi erityisen suuri toistuvaa masennusta sairastavilla.

Alzheimerin taudin geneettisen riskiprofiilin (määritelty genomilaajuisten assosiaatiotutkimusten perusteella) on kognitiivisesti terveillä osoitettu altistavan 50 ikävuoden jälkeen esiintyvälle masennukselle (Wingo ym. 2023). Yhteys oli riippumaton ApoE ε4-alleelista ja myös masennuksen geneettisistä riskipisteistä. Kahden laajan aineiston perusteella on toisaalta todettu, että tilastollisesti merkitsevää geneettistä yhteyttä ei näiden sairauksien välillä olisi (Gibson ym. 2017). Gibson ym. totesivat myös, että Alzheimerin taudin polygeeniset riskipisteet eivät olleet yhteydessä masennukseen

tai riskiin sairastua myöskään myöhäiselämän masennukseen. Tuoreemmassa laajassa analyysissä vuorostaan todettiin, että tautien välillä on pieni, mutta merkitsevä geneettinen yhteys ($r_g=0,17$, $p=0,0000554$), ja lisäksi todettiin, mendelististä satunnaistamista hyödyntäen, yhteyden olevan todennäköisesti kausaalinen. Masennukseen liittyvien yhden emäksen polymorfismien transkriptit olivat yhteydessä muun muassa A β :iin, neurofibrillivyyhteihin sekä kognitiiviseen heikentymiseen. (Harerimana ym. 2022) Harerimana ym. (2022) totesivat myös, että suuri polygeeninen riskipisteytys masennukselle on yhteydessä nopeampaan ajan myötä ilmenevään tapahtumamuistin heikkenemiseen ($p=0,02$). Toisessa tutkimuksessa analysoitiin tunnettuja masennukseen ja Alzheimerin tautiin liittyviä geenilokuksia ja todettiin, että yhteiset mekanismit liittyvät erityisesti synaptiseen hermovälitykseen ja immunologisiin mekanismeihin hippokampuksessa (Hofstra ym. 2024).

4.2 Yhteiset suojaavat tekijät

4.2.1 Kognitiivinen reservi

Kognitiivisella reservillä tarkoitetaan kognitiivisten toimintojen joustavuutta ja kapasiteettia kompensoida mahdollisia patologisia prosesseja aivoissa tai ikääntymiseen liittyvää rappeutumista. Se kertoo siis toiminnallisesta kapasiteetista ylläpitää kognitiivista toimintakykyä aivojen rakenteita vaurioittavista tekijöistä huolimatta. Kyse on dynaamisesta tilasta, joka voi muuttua elämän myötä. Se on läheisesti yhteydessä sosioekonomiseen asemaan, ja siihen ajatellaan vaikuttavan muun muassa älykkyydosamäärä, koulutustaso, ammatti, liikunta- ja vapaa-ajan tottumukset sekä sosiaalinen aktiivisuus. (Ihle ym. 2022; Stern ym. 2020) Suuren kognitiivisen reservin omaavien henkilöiden on todettu sietävän Alzheimerin tautiin liittyviä patologisia muutoksia paremmin (Negash ym. 2013; Ossenkoppele ym. 2020; Roe ym. 2007). Onkin osoitettu, että korkeampaan koulutustasoon liittyy pienempi muistisairauksien riski (Livingston ym. 2024; Tang ym. 2024). Muistisairauksien riski pienenee erään meta-analyysin mukaan keskimäärin 7 %:lla jokaista koulutusvuotta kohden (Xu ym. 2016). Myös kognitiivisesti terveiden elinvuosien odotteen on arvioitu kasvavan 3,2 %:lla jokaista koulutusvuotta kohden (Clouston ym. 2020). Tutkittaessa matalan ja korkean koulutustason omaavia lievää Alzheimerin tautia sairastavia henkilöitä on osoitettu, että korkeammin koulutetuilla henkilöillä esiintyy suurempia amyloidikertymiä otsalohkossa ja vaimeampaa glukoosiaineenvaihduntaa temporoparietaalisesti, vaikka taudin kliininen vaikeusaste on sama (Kemppainen ym. 2008). Voidaan siis ajatella korkeaan koulutustasoon liittyvän kognitiivisen reservin viivästyttävän Alzheimerin taudin kliinistä puhkeamista, vaikka se ei välttämättä ennaltaehkäise patofysiologisten muutosten kehittymistä. Korkeakoulutetuilla on toisaalta matalammin koulutettuihin verrattuna usein terveellisemmät elämäntavat, kuten esimerkiksi pidempikestoiset ja laadukkaammat yöunet (Etindele Sosso ym.

2021). Näillä elämäntavoilla ajatellaan olevan suotuisa vaikutus aivojen terveyteen, mikä vuorostaan voi suojata muistisairauden kehittymiseltä.

Melko laajassa pitkittäistutkimuksessa on todettu, että suureen kognitiiviseen reserviin liittyy pientä reserviä pienempi riski sairastua sekä masennukseen (HR 0,53) että sen jälkeiseen muistisairauteen (HR 0,55) noin 13 vuoden seuranta-ajalla (Yang ym. 2024). Lisäksi kahden vuoden seuranta-ajan tutkimuksessa havaittiin, että ikääntyneiden masennus oli yhteydessä riskiin sairastua muistisairauteen ainoastaan matalan kognitiivisen reservin ryhmässä (Jia ym. 2022). Toisaalta vertailtaessa koulutusryhmiä on päinvastaisesti havaittu, että masennuksen oireet olivat ikääntyneillä yhteydessä Alzheimerin taudin kehittymiseen ainoastaan henkilöillä, joilla on vähintään kahdeksan vuotta koulutusta taustalla (Geerlings ym. 2000). On siis ristiriitaista tietoa siitä, liittyykö ikääntyneiden masennus muistisairauksien riskiin erityisesti suuren tai pienen kognitiivisen reservin ryhmässä. On esimerkiksi mahdollista, että koulutustason ollessa korkea, Alzheimerin tauti ilmenee herkemmin prodromaalisena masennusoireiluna eikä varsinaisena kognition heikkenemänä. Se siis toisin sanoen heikentäisi mielialaa ensimmäisenä ja muistia vasta myöhemmin (vaikkakin myös masennukseen usein liittyy kognition heikentymää). Myös masennuksen hoitotulokset ovat osoittautuneet heikommiksi matalan sosioekonomisen aseman ryhmissä (Buckman ym. 2022).

4.2.2 Liikunta

Liikunnalla on tunnetusti suotuisa vaikutus mielialaan ja kognitioon (Singh ym. 2023, 2025). Laajan satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin perustuvan meta-analyysin perusteella liikunta on tehokas masennuksen hoitomuoto: sen NNT (number needed to treat; määrä potilaita, joka täytyy hoitaa, jotta yksi hyötyisi) on 1,9 diagnosoidussa masennuksessa (Heissel ym. 2023). Vuonna 2020 julkaistun Käypä Hoito -näytönastekatsauksen perusteella masennuslääkkeiden NNT:t ovat karkeasti luokkaa 4-6 (Isometsä 2020). Heissel ym. (2023) totesivat myös, että liikunta johtaa merkitsevään oirepisteiden laskuun: Hamilton Depression Rating Scale-asteikolla pisteet laskivat keskimäärin 4,70:lla ja Beck Depression Inventory-asteikolla (BDI) 6,49:lla ($p < 0,001$). Näitä muutoksia tulkittiin kyseisessä meta-analyysissä niin, että keskivaikea masennus keskimäärin lievittyi lievän masennuksen tasolle. (Heissel ym. 2023)

Säännöllisen liikunnan vaikutusta masennuslääkehoidon liitännäishoitona on erikseen tutkittu myös hoitoresistentistä masennuksesta kärsivillä potilailla, ja heillä todettiin tilastollisesti merkitsevää oireiden lievittymistä useiden oirekyselyjen perusteella (Mota-Pereira ym. 2011). Lisäksi 26 % liikunnalla hoidetusta ryhmästä saavutti elpymän, kun taas vastaava luku ainoastaan lääkkeillä hoidetussa ryhmässä oli 0 % (mikä oli odotettavissa, sillä kyseessä oli hoitoresistentti masennus). Elpymän saavuttaminen ei

toisaalta ollut tilastollisesti merkitsevästi erilaista ryhmien välillä ($p=0,061$), ja otos oli hyvin pieni (10 henkilöä per ryhmä). (Mota-Pereira ym. 2011) On myös osoitettu, että liikunta voi tehostaa ECT-hoitoa. Salehi ym. (2016) tutkivat ECT-hoidon, aerobisen liikunnan ja näiden yhdistelmän vaikutusta masennuksen oireisiin. Liikunnan ja ECT:n yhdistelmähoidolla yli puolet vaikeaa masennusta sairastavista koehenkilöistä saavutti elpymän, kun taas vastaava luku ainoastaan ECT:tä tai liikuntaa hoitona saaneilla oli 10 % kummassakin ryhmässä ($p<0,001$). Lisäksi oireet lievittyivät vaikealta tasolta vähintään keskivaikealle tasolle 90 %:lla ECT-liikunta-yhdistelmähoidetussa ryhmässä, ja 65 %:lla sekä pelkällä ECT:llä että pelkällä liikunnalla hoidetuissa ryhmissä. Kaikki potilaat hoidettiin lisäksi SSRI-lääke sitalopraamalla, jota aloitettiin kaksi viikkoa ennen ECT-hoitoa ja jatkettiin tutkimuksen ajan. (Salehi ym. 2016)

Liikunta parantaa myös masentuneiden kognitioita kahden systemaattisen katsauksen perusteella (Guo ym. 2024; Ren ym. 2024). Näistä Ren ym. totesivat kohtalaisen pienen, mutta merkitsevän, vaikutuksen muistiin ($g=0,25$, $p=0,012$) ja toiminnanohjaukseen ($g=0,12$, $p=0,005$), mutta ei keskittymiskykyyn tai prosessointinopeuteen. Guo ym. saivat näiden osa-alueiden osalta päinvastaisen tuloksen: liikunnalla oli kohtalaisen pieni, mutta merkitsevä vaikutus masentuneiden keskittymiskykyyn ($g=0,21$, $p<0,01$) ja prosessointinopeuteen ($g=0,14$, $p=0,01$), mutta muisti ja toiminnanohjaus eivät parantuneet. Guo ym. sisällyttivät tutkimukseen aerobisen liikunnan lisäksi muitakin liikuntamuotoja, kun taas Ren ym. rajasivat liikunnan aerobiseen harjoitteluun. Tämä saattaa osittain selittää tulosten ristiriitaa.

Liikunta voi eri meta-analyysien perusteella vähentää Alzheimerin taudin riskiä 14 %:lla (Iso-Markku ym. 2022) tai jopa 45 %:lla (Hamer ja Chida 2009). Sillä voi lisäksi olla suotuisa vaikutus kognitioon Alzheimerin taudin jo puhjettua (Du ym. 2018). On myös havaittu, että fyysinen aktiivisuus läpi elämän liittyy korkeampaan kognitiiviseen suorituskyykyyn myöhäiselämässä. Varhaiselämän kognitiivinen taso ja koulutustaso selittivät osin tätä yhteyttä, mutta yhteys oli edelleen merkitsevä, kun näiden tekijöiden vaikutus huomioitiin, eikä yhteyteen vaikuttaneet esimerkiksi sydän- ja verisuonisairaudet. (James ym. 2023) Iäkkäilläkin on yhdistetty fyysinen aktiivisuus Alzheimerin taudin riskin pienentymiseen ($HR=0,48$) (Buchman ym. 2012). On kuitenkin huomioitava, että patofysiologiset muutokset saattavat johtaa aktiivisuuden vähentymiseen, mikä voi vääristää näitä tuloksia. On myös viitteitä siitä, etteivät keski-ikäen liikuntatottumukset vaikuttaisivatkaan myöhempään muistisairauksien riskiin (Sabia ym. 2017). Mendelistiseen satunnaistamiseen perustuvassa tutkimuksessa ei saatu näyttöä liikuntatottumusten ja muistisairauksien kausaaliselle yhteydelle (Wu ym. 2021).

Säännöllisen liikunnan tiedetään kuitenkin edistävän kardiovaskulaari- ja aivoterveyttä. Sillä on edullinen vaikutus endoteelin toimintaan ja se on anti-inflammatorista. (Fiuza-Luces ym. 2018) Eläinkokeissa on osoitettu, että liikunta saattaa vähentää sekä $A\beta$:n

kertymistä aivoihin että tauproteiinin hyperfosforylaatiota (Yang ym. 2022). Vastaavaa ei kuitenkaan ole voitu todeta kognitiivisesti terveillä eikä myöskään Alzheimerin tautia sairastavilla ihmisillä (Frederiksen ym. 2019; Pucci ym. 2024; Vidoni ym. 2021). Siksi ajatellaan, että liikunnan suotuisa vaikutus välittyy jollain muulla mekanismilla kuin A β - ja tau-teitse. Siihen on esimerkiksi yhdistetty hippokampuksen tilavuuden suurenemista (Cherednichenko ym. 2024; Firth ym. 2018; Ma ym. 2017). Firth ym. totesivat meta-analyysissään, että aerobisella liikunnalla on kohtalainen suurentava vaikutus vasemmanpuoleisen, mutta ei oikeanpuoleisen, hippokampuksen tilavuuteen ($g=0,265$, $p=0,003$). Liikunta nostaa terveillä erään meta-analyysin perusteella veren BDNF-tasoa akuutisti noin 60 %:lla ($p<0,001$) (Dinoff ym. 2017). Liikunnan terapeutin vaikutuksen ajatellaankin ainakin osittain perustuvan siihen, että se edistää neuroplastisiteettia (de Sousa Fernandes ym. 2020). Toisaalta masennusta sairastavilla on osoitettu, että liikunta ei heillä merkitsevästi johtanut perifeerisen veren BDNF-pitoisuuksien nousuun (Dinoff ym. 2018).

5 LOPUKSI

Masennuksen ja Alzheimerin taudin yhteys on mitä ilmeisimmin monimutkainen ja heterogeeninen. Alzheimerin taudin patofysiologiset muutokset alkavat kehittyä jopa vuosikymmeniä ennen diagnoosia (Jack ym. 2010), jolloin se voi jo näyttäytyä masennuksen muodossa prodromaalioireiluna, hankaloittaen arviota kausaliteetista. Vuonna 1965 esitetyt Bradford Hillin ohjenuorat kausaalipäätelylle (jäljempänä Hillin kriteerit) ovat laajalti käytettyjä arvioitaessa epidemiologisten ilmiöiden välistä kausaliteettia, joskaan ne eivät ole joustamattomia tai ehdottomia, vaan päätelyn avustamiseksi tarkoitettuja ohjeita, joille tulee myös antaa keskenään erilaiset painoarvot. Hillin kriteerejä on yhdeksän: yhteyden vahvuus (strength), johdonmukaisuus (consistency), spesifisyys (specificity), ajallinen järjestys (temporality), annos-vaste-suhde (biological gradient), biologinen uskottavuus (plausibility), yhdenmukaisuus muun biologisen ja epidemiologisen tiedon kanssa (coherence), kokeellinen näyttö (experiment) sekä analogia (analogy) (Hill 1965).

Pitkittäistutkimuksiin perustuvassa meta-analyysissä on osoitettu, että masennus on yhteydessä Alzheimerin taudin riskin suurentumiseen keskimäärin noin 1,8-kertaiseksi (yhteyden vahvuus ja johdonmukaisuus) (Yu ym. 2020). Yhteyden spesifisyyden osoittaminen on hankalampaa, sillä molemmat ovat monitekijäisiä sairauksia, joilla on useita riskitekijöitä ja seurauksia. Sairauksien välinen ajallinen järjestys tukee osittain kausaliteettiteoriaa, sillä jopa vuosikymmeniä aikaisemmin sairastettu masennus lisää Alzheimerin taudin riskiä (Elser ym. 2023), mutta Alzheimerin tauti lisää toisaalta masennuksen riskiä yli kaksinkertaisesti (Crump ym. 2024). Yhteys on siis kahdensuuntainen. Pitkäkestoinen tai toistuva masennus vaikuttaisi lisäävän

Alzheimerin taudin riskiä enemmän kuin lyhytkestoinen masennus (Kessing ja Andersen 2004), annos-vaste-kriteeriin sopien.

Biologisen uskottavuuden ja yhdenmukaisuuden osalta on selostettu useita teorioita siitä, kuinka masennus muun muassa neuroinflammaation, hyperkortisolismien, vähentyneen neurogeneesin, endoteelin toimintahäiriön ja unen häiriintymisen kautta saattaa altistaa Alzheimerin taudille (Cavaleri ym. 2023; Choe ym. 2019; Davidson ym. 2000; Enache ym. 2019; Ricciardiello ym. 2024; Sahu ym. 2022; Schmaal ym. 2016; Waclawovsky ym. 2021). Lisäksi on osoitettu, että nuoren aikuisiän pitkäkestoinen masennus on yhteydessä korkeampaan suhteelliseen aivoikään keski-ikässä, jolloin voidaan ajatella, että pitkäkestoinen masennus saattaa nopeuttaa aivojen ikääntymistä, mahdollisesti altistaen rappeutumamuutoksille (Dintica ym. 2023). Vahvaa kokeellista näyttöä siitä, että masennuksen hoito vastaavasti vähentäisi Alzheimerin taudin riskiä, ei kuitenkaan toistaiseksi ole. Joitakin viitteitä on siitä, että masennuslääkkeet pienentäisivät nimenomaan Alzheimerin taudin riskiä (Burke ym. 2018; Kessing ym. 2011), ja on yleisesti osoitettu, että masennuslääkkeet pienentävät muistisairauksien riskiä (Bartels ym. 2020; Yang ym. 2023). Yang ym. 2023 totesivat kuitenkin tarkentaessaan tarkasteluaan juuri Alzheimerin tautiin, että merkitsevää yhteyttä ei enää ollut, ja useissa muissakaan kokeissa masennuslääkkeiden käytöllä ei ollut vaikutusta riskiin (Ramos-Cejudo ym. 2024; Saczynski ym. 2010).

Analogialla tarkoitetaan sitä, että vastaavanlaiset altisteet on aiemmin liitetty samankaltaisiin seurauksiin. Tämän kriteerin arviointia hankaloittaa se, että muidenkin Alzheimerin taudin riskitekijöiden, kuten esimerkiksi pitkittyneen stressin tai metabolisen oireyhtymän kohdalla, käännteinen kausaalisuus saattaa selittää yhteyttä. Alzheimerin taudin taustalla on myös useimmiten monia riskitekijöitä monitekijäiseen sairauteen sopien, mikä vaikeuttaa tulkintaa. Mendelistiseen satunnaistamiseen perustuvien tutkimusten myötä voidaan kuitenkin luotettavammin osoittaa kausaalisia yhteyksiä, ja on esimerkiksi osoitettu, että paniikkihäiriö on Alzheimerin taudin biologisesti uskottava (plausible) kausaalinen riskitekijä (Tian ym. 2024). Tämä voidaan nostaa esiin esimerkkinä analogiasta, jonka myötä voidaan pitää sitä, että myös masennus on kausaalinen riskitekijä Alzheimerin taudille, todennäköisempänä. Mendelististä satunnaistamista on myös hyödynnetty tutkittaessa masennuksen ja Alzheimerin taudin yhteyttä, mutta tulokset puhuvat toistaiseksi sekä kausaalisen yhteyden puolesta (Harerimana ym. 2022; Zhu ym. 2025) että sitä vastaan (Huang ym. 2020).

Tämä katsaus ei ole systemaattinen, eikä varmoja johtopäätöksiä masennuksen ja Alzheimerin taudin välisen yhteyden luonteesta siksikään voida tehdä. Masennus itsessään on todennäköisesti heterogeeninen sairaus, jonka kenties biologisestikin varsin erilaisia alaryhmiä toistaiseksi diagnosoidaan yhden yleisnimikkeen alle. On mahdollista, että vain osalla masennusta sairastavilla esiintyy esimerkiksi aivoja

vaurioittavaa neuroinflammaatiota, hyperkortisolismia tai endoteelin toimintahäiriötä. Kertynyt tutkimustieto viittaa siihen, että erityisesti hoitoresistenttiä, pitkäkestoista tai toistuvaa masennusta sairastavilla on muita suurempi riski sairastua Alzheimerin tautiin, jolloin voidaan ajatella, että pidempikestoisen altistus aikaansaa enemmän patofysiologisia muutoksia aivoissa. On arvioitu, että masennus selittää noin 10 % Alzheimerin tautitapauksista (Norton ym. 2014), eikä se, varsinkaan lievänä, välttämättä yksinään riitä aiheuttamaan Alzheimerin tautia. Todennäköisempää on, että se toimii yhdessä muiden riskitekijöiden kanssa, jolloin olisi tärkeää tähdätä kokonaisvaltaiseen hoitoon ja ennaltaehkäisyyn (Yu ym. 2020). Tulevaisuuden mahdollisten tutkimusasetelmien osalta olisi mielekästä suorittaa kontrolloituja kokeita masennuksen hoidon vaikutuksesta Alzheimerin taudin riskiin, joissa seurattaisiin, pieneneekö riski riittävän pitkäkestoisen hoidon myötä, eroteltaisiin eri lääkeaineryhmiä ja tutkittaisiin esimerkiksi neuroinflammaatioon viittaavien biologisten markkereiden muutoksia. Myös pitkäaikainen masennuspotilaiden ja masennuksen patofysiologisten muutosten seuranta jo nuorelta aikuisiältä lähtien antaisi arvokasta lisätietoa prosessin etenemisestä ja merkityksestä Alzheimerin taudin ja muiden muistisairauksien riskille.

LÄHTEET

- Abbasian, Fatemeh, Sayna Bagheri, Kamyar Moradi, Mohammad Keykhaei, Ali Etemadi, Mohammadreza Shalbafan, Behnam Shariati, Salar Vaseghi, Farhane-Sadat Samsami, ja Shahin Akhondzadeh. 2022. "Evidence for Anti-Inflammatory Effects of Adalimumab in Treatment of Patients With Major Depressive Disorder: A Pilot, Randomized, Controlled Trial". *Clinical Neuropharmacology* 45(5):128–34. doi:10.1097/WNF.0000000000000518.
- van Agtmaal, Marnix J. M., Alfons J. H. M. Houben, Frans Pouwer, Coen D. A. Stehouwer, ja Miranda T. Schram. 2017. "Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis". *JAMA Psychiatry* 74(7):729–39. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0984.
- Agudelo, Leandro Z., Teresa Femenía, Funda Orhan, Margareta Porsmyr-Palmertz, Michel Goiny, Vicente Martinez-Redondo, Jorge C. Correia, Manizheh Izadi, Maria Bhat, Ina Schuppe-Koistinen, Amanda T. Pettersson, Duarte M. S. Ferreira, Anna Krook, Romain Barres, Juleen R. Zierath, Sophie Erhardt, Maria Lindskog, ja Jorge L. Ruas. 2014. "Skeletal Muscle PGC-1 α 1 Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression". *Cell* 159(1):33–45. doi:10.1016/j.cell.2014.07.051.
- Ainsworth, Nicholas J., Tulip Marawi, Marta M. Maselej, Daniel M. Blumberger, Mary Pat McAndrews, Argyrios Perivolaris, Bruce G. Pollock, Tarek K. Rajji, ja Benoit H. Mulsant. 2024. "Cognitive Outcomes After Antidepressant Pharmacotherapy for Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis". *American Journal of Psychiatry* 181(3):234–45. doi:10.1176/appi.ajp.20230392.
- Alam, Md Jahangir, Takashi Kitamura, Yoshito Saitoh, Noriaki Ohkawa, Takashi Kondo, ja Kaoru Inokuchi. 2018. "Adult Neurogenesis Conserves Hippocampal Memory Capacity". *The Journal of Neuroscience* 38(31):6854–63. doi:10.1523/JNEUROSCI.2976-17.2018.
- Alesci, Salvatore, Pedro E. Martinez, Sujata Kelkar, Ioannis Ilias, Donna S. Ronsaville, Samuel J. Listwak, Alejandro R. Ayala, Julio Licinio, Herman K. Gold, Mitchel A. Kling, George P. Chrousos, ja Philip W. Gold. 2005. "Major Depression Is Associated with Significant Diurnal Elevations in Plasma Interleukin-6 Levels, a Shift of Its Circadian Rhythm, and Loss of Physiological Complexity in Its Secretion: Clinical Implications". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(5):2522–30. doi:10.1210/jc.2004-1667.
- Alhomoud, Ibrahim S., Azita Talasaz, Anurag Mehta, Michael S. Kelly, Evan M. Sisson, John D. Bucheit, Roy Brown, ja Dave L. Dixon. 2023. "Role of Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Review of Current and Emerging Therapies". *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 43(10):1051–63. doi:10.1002/phar.2851.
- Almeida, O. P., G. J. Hankey, B. B. Yeap, J. Golledge, ja L. Flicker. 2017. "Depression as a Modifiable Factor to Decrease the Risk of Dementia". *Translational Psychiatry* 7(5):e1117. doi:10.1038/tp.2017.90.
- Appleton, Katherine M., Philip D. Voyias, Hannah M. Sallis, Sarah Dawson, Andrew R. Ness, Rachel Churchill, ja Rachel Perry. 2021. "Omega-3 Fatty Acids for Depression in Adults" toimittanut Cochrane Common Mental Disorders Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021(11). doi:10.1002/14651858.CD004692.pub5.
- Arnaud, Alix M., Teri S. Brister, Ken Duckworth, Phyllis Foxworth, Tonya Fulwider, Ellison D. Suthoff, Brian Werneburg, Izabela Aleksanderek, ja Marcia L. Reinhart. 2022. "Impact of Major Depressive Disorder on Comorbidities: A Systematic Literature Review". *The Journal of Clinical Psychiatry* 83(6):43390. doi:10.4088/JCP.21r14328.
- Arosio, Beatrice, Franca Rosa Guerini, Richard C. Oude Voshaar, ja Ivan Aprahamian. 2021. "Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective?" *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 15. doi:10.3389/fnbeh.2021.626906.
- Arteaga-Henríquez, Gara, Maria S. Simon, Bianka Burger, Elif Weidinger, Annemarie Wijkhuijs, Volker Arolt, Tom K. Birkenhager, Richard Musil, Norbert Müller, ja Hemmo A. Drexhage. 2019. "Low-Grade Inflammation as a Predictor of Antidepressant and Anti-Inflammatory Therapy Response in MDD Patients: A Systematic Review of the Literature in Combination With an Analysis of Experimental Data Collected in the EU-MOODINFLAME Consortium". *Frontiers in Psychiatry* 10. doi:10.3389/fpsy.2019.00458.

- Arvanitakis, Zoe, Ana W. Capuano, Sue E. Leurgans, David A. Bennett, ja Julie A. Schneider. 2016. "Relation of Cerebral Vessel Disease to Alzheimer's Disease Dementia and Cognitive Function in Elderly People: A Cross-Sectional Study." *The Lancet. Neurology* 15(9):934–43. doi:10.1016/S1474-4422(16)30029-1.
- Attwells, Sophia, Elaine Setiawan, Pablo M. Rusjan, Cynthia Xu, Celeste Hutton, Dorsa Rafiei, Benjamin Varughese, Alan Kahn, Stephen J. Kish, Neil Vasdev, Sylvain Houle, ja Jeffrey H. Meyer. 2020. "Translocator Protein Distribution Volume Predicts Reduction of Symptoms During Open-Label Trial of Celecoxib in Major Depressive Disorder". *Biological Psychiatry* 88(8):649–56. doi:10.1016/j.biopsych.2020.03.007.
- Baba, Hajime, Yoshiyuki Nakano, Hitoshi Maeshima, Emi Satomura, Yohei Kita, Toshihito Suzuki, ja Heii Arai. 2012. "Metabolism of Amyloid- β Protein May Be Affected in Depression". *The Journal of Clinical Psychiatry* 73(01):115–20. doi:10.4088/JCP.10m06766.
- Babulal, Ganesh M., Catherine M. Roe, Sarah H. Stout, Ganesh Rajasekar, Julie K. Wisch, Tammie L. S. Benzinger, John C. Morris, ja Beau M. Ances. 2020. "Depression Is Associated with Tau and Not Amyloid Positron Emission Tomography in Cognitively Normal Adults". *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 74(4):1045–55. doi:10.3233/JAD-191078.
- Backhaus, Jutta, Klaus Junghanns, Jan Born, Kornelia Hohaus, Frauke Faasch, ja Fritz Hohagen. 2006. "Impaired Declarative Memory Consolidation During Sleep in Patients With Primary Insomnia: Influence of Sleep Architecture and Nocturnal Cortisol Release". *Biological Psychiatry* 60(12):1324–30. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.051.
- Badawy, Abdulla A. B. 2017. "Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects". *International Journal of Tryptophan Research* 10:1178646917691938. doi:10.1177/1178646917691938.
- Bao, Yan-Ping, Ying Han, Jun Ma, Ru-Jia Wang, Le Shi, Tong-Yu Wang, Jia He, Jing-Li Yue, Jie Shi, Xiang-Dong Tang, ja Lin Lu. 2017. "Cooccurrence and bidirectional prediction of sleep disturbances and depression in older adults: Meta-analysis and systematic review". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 75:257–73. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.032.
- Barrientos, Ruth M., David B. Sprunger, Serge Campeau, Linda R. Watkins, Jerry W. Rudy, ja Steven F. Maier. 2004. "BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1 β administration". *Journal of Neuroimmunology* 155(1):119–26. doi:10.1016/j.jneuroim.2004.06.009.
- Bartels, Claudia, Michael Belz, Jonathan Vogelgsang, Philipp Hessmann, Jens Bohlken, Jens Wiltfang, ja Karel Kostev. 2020. "To Be Continued? Long-Term Treatment Effects of Antidepressant Drug Classes and Individual Antidepressants on the Risk of Developing Dementia: A German Case-Control Study". *The Journal of Clinical Psychiatry* 81(5). doi:10.4088/JCP.19m13205.
- Bartels, Claudia, Michael Wagner, Steffen Wolfsgruber, Hannelore Ehrenreich, ja Anja Schneider. 2018. "Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression." *The American Journal of Psychiatry* 175(3):232–41. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17040404.
- Bateman, Grant A., Christopher R. Levi, Peter Schofield, Yang Wang, ja Elizabeth C. Lovett. 2006. "Quantitative measurement of cerebral haemodynamics in early vascular dementia and Alzheimer's disease". *Journal of Clinical Neuroscience* 13(5):563–68. doi:10.1016/j.jocn.2005.04.017.
- Baune, Bernhard T., Emma Sampson, Jennie Louise, Hikaru Hori, K. Oliver Schubert, Scott R. Clark, Natalie T. Mills, ja Célia Fourrier. 2021. "No evidence for clinical efficacy of adjunctive celecoxib with vortioxetine in the treatment of depression: A 6-week double-blind placebo controlled randomized trial". *European Neuropsychopharmacology* 53:34–46. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.07.092.
- Bavaresco, Daniela V., Maria Laura Rodrigues Uggioni, Sarah Dagostin Ferraz, Rudielly Moraes Machado Marques, Carla Sasso Simon, Valdemira Santana Dagostin, Antônio Jose Grande, ja Maria Inês da Rosa. 2020. "Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis". *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 188:172838. doi:10.1016/j.pbb.2019.172838.
- Becker, James T., Yue-Fang Chang, Oscar L. Lopez, Mary Amanda Dew, Robert A. Sweet, Deborah Barnes, Kristine Yaffe, Jeffrey Young, Lewis Kuller, ja Charles F. Reynolds. 2009. "Depressed Mood Is Not a Risk Factor for Incident

- Dementia in a Community-Based Cohort". *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 17(8):653–63. doi:10.1097/jgp.0b013e3181aad1fe.
- Bellesi, Michele, Luisa de Vivo, Mattia Chini, Francesca Gilli, Giulio Tononi, ja Chiara Cirelli. 2017. "Sleep Loss Promotes Astrocytic Phagocytosis and Microglial Activation in Mouse Cerebral Cortex". *Journal of Neuroscience* 37(21):5263–73. doi:10.1523/JNEUROSCI.3981-16.2017.
- Bennet, Anna M., Emanuele Di Angelantonio, Zheng Ye, Frances Wensley, Anette Dahlin, Anders Ahlbom, Bernard Keavney, Rory Collins, Björn Wiman, Ulf de Faire, ja John Danesh. 2007. "Association of Apolipoprotein E Genotypes With Lipid Levels and Coronary Risk". *JAMA* 298(11):1300–1311. doi:10.1001/jama.298.11.1300.
- Bhagwagar, Zubin, Sepehr Hafizi, ja Philip J. Cowen. 2003. "Increase in Concentration of Waking Salivary Cortisol in Recovered Patients With Depression". *American Journal of Psychiatry* 160(10):1890–91. doi:10.1176/appi.ajp.160.10.1890.
- Bhagwagar, Zubin, Sepehr Hafizi, ja Philip J. Cowen. 2005. "Increased Salivary Cortisol after Waking in Depression". *Psychopharmacology* 182(1):54–57. doi:10.1007/s00213-005-0062-z.
- Biffi, A., L. Scotti, ja G. Corrao. 2017. "Use of Antidepressants and the Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies". *European Journal of Clinical Pharmacology* 73(4):487–97. doi:10.1007/s00228-016-2187-x.
- Blackman, Jonathan, Seth Love, Lindsey Sinclair, Richard Cain, ja Elizabeth Coulthard. 2022. "APOE E4, Alzheimer's Disease Neuropathology and Sleep Disturbance, in Individuals with and without Dementia." *Alzheimer's Research & Therapy* 14(1):47. doi:10.1186/s13195-022-00992-y.
- Blackman, Jonathan, Laura Stankeviciute, Eider M. Arenaza-Urquijo, Marc Suárez-Calvet, Gonzalo Sánchez-Benavides, Natalia Vilor-Tejedor, Alejandro Iranzo, José Luis Molinuevo, Juan Domingo Gispert, Elizabeth Coulthard, Oriol Grau-Rivera, ja for the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) Consortium. 2022. "Cross-sectional and longitudinal association of sleep and Alzheimer biomarkers in cognitively unimpaired adults". *Brain Communications* 4(6):fcac257. doi:10.1093/braincomms/fcac257.
- Boegman, R. J., S. R. El-Defrawy, K. Jhamandas, R. J. Beninger, ja S. K. Ludwin. 1985. "Quinolinic Acid Neurotoxicity in the Nucleus Basalis Antagonized by Kynurenic Acid". *Neurobiology of Aging* 6(4):331–36. doi:10.1016/0197-4580(85)90012-0.
- Boldrini, Maura, Mark D. Underwood, René Hen, Gorazd B. Rosoklija, Andrew J. Dwork, J. John Mann, ja Victoria Arango. 2009. "Antidepressants Increase Neural Progenitor Cells in the Human Hippocampus". *Neuropsychopharmacology* 34(11):2376–89. doi:10.1038/npp.2009.75.
- Bonk, Sarah, Kevin Kirchner, Sabine Ameling, Linda Garvert, Henry Völzke, Matthias Nauck, Uwe Völker, Hans J. Grabe, ja Sandra Van der Auwera. 2022. "APOE E4 in Depression-Associated Memory Impairment—Evidence from Genetic and MicroRNA Analyses". *Biomedicine* 10(7):1560. doi:10.3390/biomedicine10071560.
- Bouckaert, Filip, Annemiek Dols, Louise Emsell, François-Laurent De Winter, Kristof Vansteelandt, Lene Claes, Stefan Sunaert, Max Stek, Pascal Sienaert, ja Mathieu Vandenbulcke. 2016. "Relationship Between Hippocampal Volume, Serum BDNF, and Depression Severity Following Electroconvulsive Therapy in Late-Life Depression". *Neuropsychopharmacology* 41(11):2741–48. doi:10.1038/npp.2016.86.
- Bouckaert, Filip, François-Laurent De Winter, Louise Emsell, Annemieke Dols, Didi Rhebergen, Martien Wampers, Stefan Sunaert, Max Stek, Pascal Sienaert, ja Mathieu Vandenbulcke. 2016. "Grey Matter Volume Increase Following Electroconvulsive Therapy in Patients with Late Life Depression: A Longitudinal MRI Study". *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 41(2):105–14. doi:10.1503/jpn.140322.
- Bouter, Yvonne, ja Caroline Bouter. 2022. "Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Treatment Does Not Show Beneficial Effects on Cognition or Amyloid Burden in Cognitively Impaired and Cognitively Normal Subjects". *Frontiers in Aging Neuroscience* 14:883256. doi:10.3389/fnagi.2022.883256.
- Bradburn, Steven, Christopher Murgatroyd, ja Nicola Ray. 2019. "Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis". *Ageing Research Reviews* 50:1–8. doi:10.1016/j.arr.2019.01.002.

- Brauer, Ruth, Wallis C. Y. Lau, Joseph F. Hayes, Kenneth K. C. Man, David P. J. Osborn, Robert Howard, Joseph Kim, ja Ian C. K. Wong. 2019. "Trazodone Use and Risk of Dementia: A Population-Based Cohort Study". *PLOS Medicine* 16(2):e1002728. doi:10.1371/journal.pmed.1002728.
- Brenowitz, Willa D., Adina Zeki Al Hazzouri, Eric Vittinghoff, Sherita H. Golden, Annette L. Fitzpatrick, ja Kristine Yaffe. 2021. "Depressive Symptoms Imputed Across the Life Course Are Associated with Cognitive Impairment and Cognitive Decline." *Journal of Alzheimer's Disease : JAD* 83(3):1379–89. doi:10.3233/JAD-210588.
- Brickman, Adam M., Amir Zahra, Jordan Muraskin, Jason Steffener, Christopher M. Holland, Christian Habeck, Ajna Borogovac, Marco A. Ramos, Truman R. Brown, Iris Asllani, ja Yaakov Stern. 2009. "Reduction in cerebral blood flow in areas appearing as white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging". *Psychiatry Research: Neuroimaging* 172(2):117–20. doi:10.1016/j.psychresns.2008.11.006.
- Buchman, A. S., P. A. Boyle, L. Yu, R. C. Shah, R. S. Wilson, ja D. A. Bennett. 2012. "Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults". *Neurology* 78(17):1323–29. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d35.
- Buckman, Joshua E. J., Rob Saunders, Joshua Stott, Zachary D. Cohen, Laura-Louise Arundell, Thalia C. Eley, Steven D. Hollon, Tony Kendrick, Gareth Ambler, Edward Watkins, Simon Gilbody, David Kessler, Nicola Wiles, David Richards, Sally Brabyn, Elizabeth Littlewood, Robert J. DeRubeis, Glyn Lewis, ja Stephen Pilling. 2022. "Socioeconomic Indicators of Treatment Prognosis for Adults With Depression: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis." *JAMA Psychiatry* 79(5):406–16. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0100.
- Burke, Shanna L., Peter Maramaldi, Tamara Cadet, ja Walter Kukull. 2016. "Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer's disease: dementia". *International Psychogeriatrics* 28(9):1409–24. doi:10.1017/S1041610216000405.
- Burke, Shanna L., Peter Maramaldi, Tamara Cadet, ja Walter Kukull. 2018. "Decreasing hazards of Alzheimer's disease with the use of antidepressants: mitigating the risk of depression and apolipoprotein E". *International journal of geriatric psychiatry* 33(1):200–211. doi:10.1002/gps.4709.
- Burns, Richard Andrew, Shea Andrews, Nicolas Cherbuin, ja Kaarin Jane Anstey. 2020. "Role of Apolipoprotein E Epsilon 4 (APOE*ε4) as an Independent Risk Factor for Incident Depression over a 12-Year Period in Cognitively Intact Adults across the Lifespan". *BJPsych Open* 6(3):e47. doi:10.1192/bjo.2020.29.
- Byeon, Gihwan, Suhyung Kim, Sunghwan Kim, Yoo Hyun Um, Sheng-Min Wang, Seunggyun Ha, Sonya Youngju Park, Yeong Sim Choe, Donghyeon Kim, Hyun Kook Lim, Chang Uk Lee, ja Dong Woo Kang. 2025. "Differential Effects of Soluble and Plaque Amyloid on Late-Life Depression: The Moderating Role of Tau Pathology". *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 12(9):100318. doi:10.1016/j.tjpad.2025.100318.
- Campbell, Stephanie, Michael Marriott, Claude Nahmias, ja Glenda M. MacQueen. 2004. "Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering from Depression: A Meta-Analysis." *The American Journal of Psychiatry* 161(4):598–607. doi:10.1176/appi.ajp.161.4.598.
- Carpenter, Linda L., Nicole S. Ross, Audrey R. Tyrka, George M. Anderson, Megan Kelly, ja Lawrence H. Price. 2009. "Dex/CRH test cortisol response in outpatients with major depression and matched healthy controls". *Psychoneuroendocrinology* 34(8):1208–13. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.03.009.
- Carroll, B. J., F. I. R. Martin, ja B. Davies. 1968. "Resistance to Suppression by Dexamethasone of Plasma 11-O.H.C.S. Levels in Severe Depressive Illness". *BMJ* 3(5613):285–87. doi:10.1136/bmj.3.5613.285.
- Cattaneo, Annamaria, Massimo Gennarelli, Rudolf Uher, Jerome Breen, Anne Farmer, Katherine J. Aitchison, Ian W. Craig, Christoph Anacker, Patricia A. Zunsztain, Peter McGuffin, ja Carmine M. Pariante. 2013. "Candidate Genes Expression Profile Associated with Antidepressants Response in the GENDEP Study: Differentiating between Baseline 'Predictors' and Longitudinal 'Targets'". *Neuropsychopharmacology* 38(3):377–85. doi:10.1038/npp.2012.191.
- Cavaleri, Daniele, Federico Moretti, Alessandra Bartocetti, Stefano Mauro, Cristina Crocamo, Giuseppe Carrà, ja Francesco Bartoli. 2023. "The role of BDNF in major depressive disorder, related clinical features, and antidepressant

treatment: Insight from meta-analyses". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 149:105159. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105159.

Centa, Monica, Kajsa E. Prokopec, Manasa G. Garimella, Katrin Habir, Lisa Hofste, Julian M. Stark, Albert Dahdah, Chris A. Tibbitt, Konstantinos A. Polyzos, Anton Gisterå, Daniel K. Johansson, Nobuyo N. Maeda, Göran K. Hansson, Daniel F. J. Ketelhuth, Jonathan M. Coquet, Christoph J. Binder, Mikael C. I. Karlsson, ja Stephen Malin. 2018. "Acute Loss of Apolipoprotein E Triggers an Autoimmune Response That Accelerates Atherosclerosis". *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38(8):e145–58. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310802.

Chen, Si-Jia, Yue-Ting Deng, Yu-Zhu Li, Ya-Ru Zhang, Wei Zhang, Shi-Dong Chen, Bang-Sheng Wu, Liu Yang, Qiang Dong, Jianfeng Feng, Wei Cheng, ja Jin-Tai Yu. 2022. "Association of Circadian Rhythms with Brain Disorder Incidents: A Prospective Cohort Study of 72242 Participants." *Translational Psychiatry* 12(1):514. doi:10.1038/s41398-022-02278-1.

Cherednichenko, Anastasia, Anna Miró-Padilla, Jesús Adrián-Ventura, Irene Monzonís-Carda, Maria Reyes Beltran-Valls, Diego Moliner-Urdiales, ja César Ávila. 2024. "Physical Activity and Hippocampal Volume in Young Adults". *Brain Imaging and Behavior* 18(6):1333–42. doi:10.1007/s11682-024-00916-4.

Choe, Young Min, Min Soo Byun, Dahyun Yi, Jun Ho Lee, So Yeon Jeon, Bo Kyung Sohn, Yu Kyeong Kim, Seong A. Shin, Chul-Ho Sohn, Yu Jin Lee, Dong Young Lee, ja for the KBASE Research Group. 2019. "Sleep experiences during different lifetime periods and in vivo Alzheimer pathologies". *Alzheimer's Research & Therapy* 11(1):79. doi:10.1186/s13195-019-0536-6.

Choe, Young Min, Guk-Hee Suh, ja Jee Wook Kim. 2022. "Association of a History of Sleep Disorder With Risk of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia." *Psychiatry Investigation* 19(10):840–46. doi:10.30773/pi.2022.0176.

Chou, Ying-hui, Viet Ton That, ja Mark Sundman. 2020. "A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease". *Neurobiology of Aging* 86:1–10. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.020.

Chung, Jun Ku, Eric Plitman, Shinichiro Nakajima, Tiffany W. Chow, M. Mallar Chakravarty, Fernando Caravaggio, Philip Gerretsen, Eric E. Brown, Yusuke Iwata, Benoit H. Mulsant, Ariel Graff-Guerrero, ja Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2015. "Lifetime History of Depression Predicts Increased Amyloid- β Accumulation in Patients with Mild Cognitive Impairment". *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 45(3):907–19. doi:10.3233/JAD-142931.

Cirrito, John R., Brianne M. Disabato, Jessica L. Restivo, Deborah K. Verges, Whitney D. Goebel, Anshul Sathyan, Davinder Hayreh, Gina D'Angelo, Tammie Benzinger, Hyejin Yoon, Jungsu Kim, John C. Morris, Mark A. Mintun, ja Yvette I. Sheline. 2011. "Serotonin Signaling Is Associated with Lower Amyloid- β Levels and Plaques in Transgenic Mice and Humans." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(36):14968–73. doi:10.1073/pnas.1107411108.

Claassen, Jurgen A. H. R., Ramon Diaz-Arrastia, Kristin Martin-Cook, Benjamin D. Levine, ja Rong Zhang. 2009. "Altered Cerebral Hemodynamics in Early Alzheimer Disease: A Pilot Study Using Transcranial Doppler". *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 17(3):621–29. doi:10.3233/JAD-2009-1079.

Clifford, Peter M., Shabnam Zarrabi, Gilbert Siu, Kristin J. Kinsler, Mary C. Kosciuk, Venkateswar Venkataraman, Michael R. D'Andrea, Steven Dinsmore, ja Robert G. Nagele. 2007. "A β peptides can enter the brain through a defective blood–brain barrier and bind selectively to neurons". *Brain Research* 1142:223–36. doi:10.1016/j.brainres.2007.01.070.

Clouston, Sean A. P., Dylan M. Smith, Soumyadeep Mukherjee, Yun Zhang, Wei Hou, Bruce G. Link, ja Marcus Richards. 2020. "Education and Cognitive Decline: An Integrative Analysis of Global Longitudinal Studies of Cognitive Aging". *The Journals of Gerontology: Series B* 75(7):e151–60. doi:10.1093/geronb/gbz053.

Colla, Michael, Golo Kronenberg, Michael Deuschle, Kornelia Meichel, Thomas Hagen, Markus Bohrer, ja Isabella Heuser. 2007. "Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression". *Journal of Psychiatric Research* 41(7):553–60. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.06.011.

Condominas, Elena, Albert Sanchez-Niubo, Joan Domènech-Abella, Josep Maria Haro, Raquel Bailon, Iago Giné-Vázquez, Gemma Riquelme, Faith Matcham, Femke Lamers, Spyridon Kontaxis, Estela Laporta, Esther Garcia, Maria Teresa Peñarribia Maria, Katie M. White, Carolin Oetzmann, Peter Annas, Matthew Hotopf, Brenda W. J. H. Penninx, Vaibhav A. Narayan, Amos Folarin, Daniel Leightley, Nicholas Cummins, Yathart Ranjan, Giovanni de Girolamo, Antonio Preti, Sara Simblett, Til Wykes, Inez Myin-Germeys, Richard Dobson, Sara Siddi, ja RADAR-CNS consortium. Electronic address: <https://radar-cns.org/>. 2025. "Exploring the Dynamic Relationships between Nocturnal Heart Rate, Sleep Disruptions, Anxiety Levels, and Depression Severity over Time in Recurrent Major Depressive Disorder". *Journal of Affective Disorders* 376:139–48. doi:10.1016/j.jad.2025.02.010.

Correll, Christoph U., Marco Solmi, Nicola Veronese, Beatrice Bortolato, Stella Rosson, Paolo Santonastaso, Nita Thapa-Chhetri, Michele Fornaro, Davide Gallicchio, Enrico Collantoni, Giorgio Pigato, Angela Favaro, Francesco Monaco, Cristiano Kohler, Davy Vancampfort, Philip B. Ward, Fiona Gaughran, André F. Carvalho, ja Brendon Stubbs. 2017. "Prevalence, Incidence and Mortality from Cardiovascular Disease in Patients with Pooled and Specific Severe Mental Illness: A Large-Scale Meta-Analysis of 3,211,768 Patients and 113,383,368 Controls." *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 16(2):163–80. doi:10.1002/wps.20420.

Crump, Casey, Weiva Sieh, Barbara G. Vickrey, Alexis C. Edwards, Jan Sundquist, ja Kristina Sundquist. 2024. "Risk of depression in persons with Alzheimer's disease: A national cohort study". *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 16(2):e12584. doi:10.1002/dad2.12584.

Daiber, Andreas, Sebastian Steven, Alina Weber, Vladimir V. Shuvaev, Vladimir R. Muzykantov, Ismail Laher, Huige Li, Santiago Lamas, ja Thomas Münzel. 2017. "Targeting Vascular (Endothelial) Dysfunction". *British Journal of Pharmacology* 174(12):1591–1619. doi:10.1111/bph.13517.

Daskalopoulou, Marina, Julie George, Kate Walters, David P. Osborn, G. David Batty, Dimitris Stogiannis, Eleni Rapsomaniki, Mar Pujades-Rodriguez, Spiros Denaxas, Ruzan Udumyan, Mika Kivimaki, ja Harry Hemingway. 2016. "Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men". *PLOS ONE* 11(4):e0153838. doi:10.1371/journal.pone.0153838.

Davidson, Karina, Bruce S. Jonas, Kim E. Dixon, ja Jerome H. Markovitz. 2000. "Do Depression Symptoms Predict Early Hypertension Incidence in Young Adults in the CARDIA Study?" *Archives of Internal Medicine* 160(10):1495. doi:10.1001/archinte.160.10.1495.

De Winter, François-Laurent, Louise Emsell, Filip Bouckaert, Lene Claes, Saurabh Jain, Gill Farrar, Thibo Billiet, Stephan Evers, Jan Van Den Stock, Pascal Sienaert, Jasmien Obbels, Stefan Sunaert, Katarzyna Adamczuk, Rik Vandenberghe, Koen Van Laere, ja Mathieu Vandenbulcke. 2017. "No Association of Lower Hippocampal Volume With Alzheimer's Disease Pathology in Late-Life Depression". *American Journal of Psychiatry* 174(3):237–45. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16030319.

Delialis, Dimitrios, Georgios Mavraganis, Anna Dimoula, Raphael Patras, Angeliki-Maria Dimopoulou, Alexandros Sianis, Erolid Ajdini, Eleni Maneta, Nikolaos Kokras, Kimon Stamatelopoulos, ja Georgios Georgiopoulos. 2022. "A systematic review and meta-analysis on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on endothelial function". *Journal of Affective Disorders* 316:71–75. doi:10.1016/j.jad.2022.08.007.

Dellink, Annelies, Gertjan Vanderhaegen, Violette Coppens, Karen M. Ryan, Declan M. McLoughlin, Jennifer Kruse, Eric van Exel, Linda van Diermen, Jean-Baptiste Belge, Tore Ivar Malmei Aarmland, ja Manuel Morrens. 2025. "Inflammatory markers associated with electroconvulsive therapy response in patients with depression: A meta-analysis". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 170:106060. doi:10.1016/j.neubiorev.2025.106060.

Ding, Xiaohao, Zhiying Zheng, Haitong Wang, Yuanzhen Shao, Shouqiang Zhu, Zhengliang Ma, Xiaoping Gu, ja Tianjiao Xia. 2025. "Persistent depressive-symptom trajectories predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A longitudinal ADNI study". *Journal of Affective Disorders* 391:120066. doi:10.1016/j.jad.2025.120066.

Dinoff, Adam, Nathan Herrmann, Walter Swardfager, Damien Gallagher, ja Krista L. Lanctôt. 2018. "The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis". *Journal of Psychiatric Research* 105:123–31. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.08.021.

- Dinoff, Adam, Nathan Herrmann, Walter Swardfager, ja Krista L. Lanctôt. 2017. "The Effect of Acute Exercise on Blood Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Healthy Adults: A Meta-Analysis". *European Journal of Neuroscience* 46(1):1635–46. doi:10.1111/ejn.13603.
- Dintica, Christina S., Mohamad Habes, Guray Erus, Tamar Simone, Pamela Schreiner, ja Kristine Yaffe. 2023. "Long-Term Depressive Symptoms and Midlife Brain Age." *Journal of Affective Disorders* 320:436–41. doi:10.1016/j.jad.2022.09.164.
- Donovan, Nancy J., David C. Hsu, Alexander S. Dagley, Aaron P. Schultz, Rebecca E. Amariglio, Elizabeth C. Mormino, Olivia I. Okereke, Dorene M. Rentz, Keith A. Johnson, Reisa A. Sperling, ja Gad A. Marshall. 2015. "Depressive Symptoms and Biomarkers of Alzheimer's Disease in Cognitively Normal Older Adults". *Journal of Alzheimer's Disease* 46(1):63–73. doi:10.3233/JAD-142940.
- Doolin, Kelly, Kelly A. Allers, Sina Pleiner, Andre Liesener, Chloe Farrell, Leonardo Tozzi, Erik O'Hanlon, Darren Roddy, Thomas Frodl, Andrew Harkin, ja Veronica O'Keane. 2018. "Altered tryptophan catabolite concentrations in major depressive disorder and associated changes in hippocampal subfield volumes". *Psychoneuroendocrinology* 95:8–17. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.05.019.
- Dowlati, Yekta, Nathan Herrmann, Walter Swardfager, Helena Liu, Lauren Sham, Elyse K. Reim, ja Krista L. Lanctôt. 2010. "A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression". *Biological Psychiatry* 67(5):446–57. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
- Dronse, Julian, Anna Ohndorf, Nils Richter, Gérard N. Bischof, Ronja Fassbender, Qumars Behfar, Hannes Gramespacher, Kim Dillen, Heidi I. L. Jacobs, Juraj Kukolja, Gereon R. Fink, ja Oezguer A. Onur. 2023. "Serum Cortisol Is Negatively Related to Hippocampal Volume, Brain Structure, and Memory Performance in Healthy Aging and Alzheimer's Disease". *Frontiers in Aging Neuroscience* 15. doi:10.3389/fnagi.2023.1154112.
- Du, Ye, Zhangjie Yu, Chengyi Li, Yanxing Zhang, ja Buyun Xu. 2025. "The Role of Statins in Dementia or Alzheimer's Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies". *Frontiers in Pharmacology* 16. doi:10.3389/fphar.2025.1473796.
- Du, Zhen, Yuewei Li, Jinwei Li, Changli Zhou, Feng Li, ja Xige Yang. 2018. "Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Clinical Interventions in Aging* 13:1593–1603. doi:10.2147/CIA.S169565.
- Eastman, Clifford L., ja Tomas R. Guilarte. 1989. "Cytotoxicity of 3-Hydroxykynurenine in a Neuronal Hybrid Cell Line". *Brain Research* 495(2):225–31. doi:10.1016/0006-8993(89)90216-3.
- Edinoff, Amber N., Saveen Sall, Scott P. Beckman, Andrew D. Koepnick, Logan C. Gold, Eric D. Jackson, Danielle M. Wenger, Elyse M. Cornett, Kevin S. Murnane, Adam M. Kaye, ja Alan D. Kaye. 2023. "Tianeptine, an Antidepressant with Opioid Agonist Effects: Pharmacology and Abuse Potential, a Narrative Review". *Pain and Therapy* 12(5):1121–34. doi:10.1007/s40122-023-00539-5.
- Elfving, Betina, Pia Høgh Plougmann, Heidi Kaastrup Müller, Aleksander A. Mathé, Raben Rosenberg, ja Gregers Wegener. 2010. "Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13(5):563–72. doi:10.1017/S1461145709990721.
- Elser, Holly, Erzsébet Horváth-Puhó, Jaimie L. Gradus, Meghan L. Smith, Timothy L. Lash, M. Maria Glymour, Henrik Toft Sørensen, ja Victor W. Henderson. 2023. "Association of Early-, Middle-, and Late-Life Depression With Incident Dementia in a Danish Cohort". *JAMA Neurology* 80(9):949. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2309.
- Enache, Daniela, Carmine M. Pariante, ja Valeria Mondelli. 2019. "Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue". *Brain, Behavior, and Immunity* 81:24–40. doi:10.1016/j.bbi.2019.06.015.
- Erhardt, Angelika, Marcus Ising, Paul Gerson Unschuld, Nikola Kern, Susanne Lucae, Benno Pütz, Manfred Uhr, Elisabeth B. Binder, Florian Holsboer, ja Martin E. Keck. 2006. "Regulation of the Hypothalamic–Pituitary–

Adrenocortical System in Patients with Panic Disorder". *Neuropsychopharmacology* 31(11):2515–22. doi:10.1038/sj.npp.1301168.

Erickson, Kirk I., Ruchika Shaurya Prakash, Michelle W. Voss, Laura Chaddock, Susie Heo, Molly McLaren, Brandt D. Pence, Stephen A. Martin, Victoria J. Vieira, Jeffrey A. Woods, Edward McAuley, ja Arthur F. Kramer. 2010. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated with Age-Related Decline in Hippocampal Volume". *Journal of Neuroscience* 30(15):5368–75. doi:10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010.

Eriksson, Peter S., Ekaterina Perfilieva, Thomas Björk-Eriksson, Ann-Marie Alborn, Claes Nordborg, Daniel A. Peterson, ja Fred H. Gage. 1998. "Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus". *Nature Medicine* 4(11):1313–17. doi:10.1038/3305.

Erkinjuntti, Timo, Juha Rinne, Jaana Suhonen, Hilikka Soininen, ja Anne Remes. 2015. "Alzheimerin tauti". <https://www.oppiportti.fi/neu00154>.

Etindele Sosso, Faustin Armel, Sari D. Holmes, ja Ali A. Weinstein. 2021. "Influence of socioeconomic status on objective sleep measurement: A systematic review and meta-analysis of actigraphy studies". *Sleep Health* 7(4):417–28. doi:10.1016/j.sleh.2021.05.005.

Ettcheto, Miren, Jordi Olloquequi, Elena Sánchez-López, Oriol Busquets, Amanda Cano, Patricia Regina Manzine, Carlos Beas-Zarate, Rubén D. Castro-Torres, Maria Luisa García, Mónica Bulló, Carme Auladell, Jaume Folch, ja Antonio Camins. 2020. "Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia". *Frontiers in Aging Neuroscience* 11. doi:10.3389/fnagi.2019.00344.

Fernandes, Nuno, Luísa Prada, Mário Miguel Rosa, Joaquim J. Ferreira, João Costa, Fausto J. Pinto, ja Daniel Caldeira. 2021. "The Impact of SSRIs on Mortality and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease and Depression: Systematic Review and Meta-Analysis". *Clinical Research in Cardiology* 110(2):183–93. doi:10.1007/s00392-020-01697-8.

Firth, Joseph, Brendon Stubbs, Davy Vancampfort, Felipe Schuch, Jim Lagopoulos, Simon Rosenbaum, ja Philip B. Ward. 2018. "Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis". *NeuroImage* 166:230–38. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.11.007.

Fiuza-Luces, Carmen, Alejandro Santos-Lozano, Michael Joyner, Pedro Carrera-Bastos, Oscar Picazo, José L. Zugaza, Mikel Izquierdo, Luis M. Ruilope, ja Alejandro Lucia. 2018. "Exercise Benefits in Cardiovascular Disease: Beyond Attenuation of Traditional Risk Factors". *Nature Reviews Cardiology* 15(12):731–43. doi:10.1038/s41569-018-0065-1.

Foster, Alan C., Annamakia Vezzani, Edward D. French, ja Robert Schwarcz. 1984. "Kynurenic acid blocks neurotoxicity and seizures induced in rats by the related brain metabolite quinolinic acid". *Neuroscience Letters* 48(3):273–78. doi:10.1016/0304-3940(84)90050-8.

Frederiksen, Kristian S., Karine Madsen, Birgitte B. Andersen, Nina Beyer, Ellen Garde, Peter Høgh, Gunhild Waldemar, Steen G. Hasselbalch, ja Ian Law. 2019. "Moderate- to high-intensity exercise does not modify cortical β -amyloid in Alzheimer's disease". *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions* 5:208–15. doi:10.1016/j.trci.2019.04.006.

Futtrup, Jesper, Rebecca Margolinsky, Michael Eriksen Benros, Torben Moos, Lisa Juul Routhe, Jørgen Rungby, ja Jesper Krogh. 2020. "Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in case-control studies". *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 6:100102. doi:10.1016/j.bbih.2020.100102.

García-García, María Lourdes, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Mario Villar-Soto, Isela Esther Juárez-Rojop, Thelma Beatriz González-Castro, Alma Delia Genis-Mendoza, Miguel Ángel Ramos-Méndez, María Lilia López-Nárvaez, Angelica Selene Saucedo-Osti, Jesús Arturo Ruiz-Quiñones, ja José Jaime Martínez-Magaña. 2022. "Fluoxetine modulates the pro-inflammatory process of IL-6, IL-1 β and TNF- α levels in individuals with depression: a systematic review and meta-analysis". *Psychiatry Research* 307:114317. doi:10.1016/j.psychres.2021.114317.

Gatchel, Jennifer R., Nancy J. Donovan, Joseph J. Locascio, Aaron P. Schultz, J. Alex Becker, Jasmeer Chhatwal, Kathryn V. Papp, Rebecca E. Amariglio, Dorene M. Rentz, Deborah Blacker, Reisa A. Sperling, Keith A. Johnson, ja Gad

A. Marshall. 2017. "Depressive symptoms and tau accumulation in the inferior temporal lobe and entorhinal cortex in cognitively normal older adults: a pilot study". *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 59(3):975–85. doi:10.3233/JAD-170001.

Gatchel, Jennifer R., Jennifer S. Rabin, Rachel F. Buckley, Joseph J. Locascio, Yakeel T. Quiroz, Hyun-Sik Yang, Patrizia Vannini, Rebecca E. Amariglio, Dorene M. Rentz, Michael Properzi, Nancy J. Donovan, Deborah Blacker, Keith A. Johnson, Reisa A. Sperling, ja Gad A. Marshall. 2019. "Longitudinal Association of Depression Symptoms With Cognition and Cortical Amyloid Among Community-Dwelling Older Adults". *JAMA Network Open* 2(8):e198964. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8964.

Gbyl, K., ja P. Videbech. 2018. "Electroconvulsive Therapy Increases Brain Volume in Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 138(3):180–95. doi:10.1111/acps.12884.

Gebara, Elias G., Sebastien Sultan, Jacqueline Kocher-Braissant, ja Nicolas Toni. 2013. "Adult Hippocampal Neurogenesis Inversely Correlates with Microglia in Conditions of Voluntary Running and Aging". *Frontiers in Neuroscience* 7. doi:10.3389/fnins.2013.00145.

Geerlings, M. I., T. den Heijer, P. J. Koudstaal, A. Hofman, ja M. M. B. Breteler. 2008. "History of Depression, Depressive Symptoms, and Medial Temporal Lobe Atrophy and the Risk of Alzheimer Disease". *Neurology* 70(15):1258–64. doi:10.1212/01.wnl.0000308937.30473.d1.

Geerlings, M. I., B. Schmand, A. W. Braam, C. Jonker, L. M. Bouter, ja W. van Tilburg. 2000. "Depressive Symptoms and Risk of Alzheimer's Disease in More Highly Educated Older People". *Journal of the American Geriatrics Society* 48(9):1092–97. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb04785.x.

Geerlings, Mirjam I., ja Lotte Gerritsen. 2017. "Late-Life Depression, Hippocampal Volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: A Systematic Review and Meta-analysis". *Biological Psychiatry* 82(5):339–50. doi:10.1016/j.biopsych.2016.12.032.

Gervasoni, Nicola, Gilles Bertschy, Christian Osiek, Guillaume Perret, Rachel Denis, Jean Golaz, Michel F. Rossier, Guido Bondolfi, ja Jean-Michel Aubry. 2004. "Cortisol responses to combined dexamethasone/CRH test in outpatients with a major depressive episode". *Journal of Psychiatric Research* 38(6):553–57. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.04.008.

Ghanizadeh, Ahmad, ja Arvin Hedayati. 2013. "Augmentation of Fluoxetine with Lovastatin for Treating Major Depressive Disorder, a Randomized Double-Blind Placebo Controlled-Clinical Trial". *Depression and Anxiety* 30(11):1084–88. doi:10.1002/da.22195.

Gibson, J., T. C. Russ, M. J. Adams, T. K. Clarke, D. M. Howard, L. S. Hall, A. M. Fernandez-Pujals, E. M. Wigmore, C. Hayward, G. Davies, A. D. Murray, B. H. Smith, D. J. Porteous, I. J. Deary, ja A. M. McIntosh. 2017. "Assessing the Presence of Shared Genetic Architecture between Alzheimer's Disease and Major Depressive Disorder Using Genome-Wide Association Data". *Translational Psychiatry* 7(4):e1094. doi:10.1038/tp.2017.49.

Goltermann, Janik, Ronny Redlich, Katharina Dohm, Dario Zaremba, Jonathan Repple, Claas Kaehler, Dominik Grotegerd, Katharina Förster, Susanne Meinert, Verena Enneking, Emily Schlaghecken, Lara Fleischer, Tim Hahn, Harald Kugel, Andreas Jansen, Axel Krug, Katharina Brosch, Igor Nenadic, Simon Schmitt, Frederike Stein, Tina Meller, Dilara Yüksel, Elena Fischer, Marcella Rietschel, Stephanie H. Witt, Andreas J. Forstner, Markus M. Nöthen, Tilo Kircher, Anbupalam Thalamuthu, Bernhard T. Baune, Udo Dannlowski, ja Nils Opel. 2019. "Apolipoprotein E Homozygous E4 Allele Status: A Deteriorating Effect on Visuospatial Working Memory and Global Brain Structure". *Frontiers in Neurology* 10. doi:10.3389/fneur.2019.00552.

Gonzales, Mitzi M., Jasmeet Samra, Adrienne O'Donnell, R. Scott Mackin, Joel Salinas, Mini Jacob, Claudia L. Satizabal, Hugo J. Aparicio, Emma G. Thibault, Justin S. Sanchez, Rebecca Finney, Zoe B. Rubinstein, Danielle V. Mayblyum, Ron J. Killiany, Charlie S. Decarli, Keith A. Johnson, Alexa S. Beiser, ja Sudha Seshadri. 2021. "Association of Midlife Depressive Symptoms with Regional Amyloid- β and Tau in the Framingham Heart Study". *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 82(1):249–60. doi:10.3233/JAD-210232.

Gougol, Amirhossein, Nahid Zareh-Mohammadi, Samira Raheb, Mehdi Farokhnia, Samrand Salimi, Negar Iranpour, Habibeh Yekehtaz, ja Shahin Akhondzadeh. 2015. "Simvastatin as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Patients with

- Moderate to Severe Major Depression: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial". *Journal of Psychopharmacology* 29(5):575–81. doi:10.1177/0269881115578160.
- Grassi-Oliveira, Rodrigo, Elisa Brietzke, Júlio C. Pezzi, Rodrigo P. Lopes, Antonio L. Teixeira, ja Moisés E. Bauer. 2009. "Increased Soluble Tumor Necrosis Factor- α Receptors in Patients with Major Depressive Disorder". *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63(2):202–8. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01918.x.
- Green, Robert C., L. Adrienne Cupples, Alex Kurz, Sanford Auerbach, Rodney Go, Dessa Sadovnick, Ranjan Duara, Walter A. Kukull, Helena Chui, Timi Edeki, Patrick A. Griffith, Robert P. Friedland, David Bachman, ja Lindsay Farrer. 2003. "Depression as a Risk Factor for Alzheimer Disease: The MIRAGE Study". *Archives of Neurology* 60(5):753–59. doi:10.1001/archneur.60.5.753.
- Greene, Chris, Nicole Hanley, ja Matthew Campbell. 2020. "Blood-Brain Barrier Associated Tight Junction Disruption Is a Hallmark Feature of Major Psychiatric Disorders". *Translational Psychiatry* 10(1):1–10. doi:10.1038/s41398-020-01054-3.
- Griffin, Jarred M., Dan Kho, E. Scott Graham, Louise F. B. Nicholson, ja Simon J. O'Carroll. 2016. "Statins Inhibit Fibrillary β -Amyloid Induced Inflammation in a Model of the Human Blood Brain Barrier". *PLoS ONE* 11(6):e0157483. doi:10.1371/journal.pone.0157483.
- Guillemin, G. J., B. J. Brew, C. E. Noonan, O. Takikawa, ja K. M. Cullen. 2005. "Indoleamine 2,3 Dioxygenase and Quinolinic Acid Immunoreactivity in Alzheimer's Disease Hippocampus". *Neuropathology and Applied Neurobiology* 31(4):395–404. doi:10.1111/j.1365-2990.2005.00655.x.
- Guillemin, Gilles J. 2012. "Quinolinic Acid, the Inescapable Neurotoxin". *The FEBS Journal* 279(8):1356–65. doi:10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x.
- Guillemin, Gilles J., Juliana Croitoru-Lamoury, Dominique Dormont, Patricia J. Armati, ja Bruce J. Brew. 2003. "Quinolinic Acid Upregulates Chemokine Production and Chemokine Receptor Expression in Astrocytes". *Glia* 41(4):371–81. doi:10.1002/glia.10175.
- Guillemin, Gilles J., George A. Smythe, Laura A. Veas, Osamu Takikawa, ja Bruce J. Brew. 2003. "A β 1-42 Induces Production of Quinolinic Acid by Human Macrophages and Microglia". *NeuroReport* 14(18):2311. doi:10.1097/00001756-200312190-00005.
- Guillemin, George Smythe, Takikawa, ja Brew. 2005. "Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Production of Quinolinic Acid by Human Microglia, Astrocytes, and Neurons". *Glia* 49(1):15–23. doi:10.1002/glia.20090.
- Guo, Xiao-Zhen, Cong Liu, Jing Wang, ja Hai-Rong Liu. 2024. "Outcomes of the effect of exercise on cognitive function in patients with depression: A meta-analysis". *World Journal of Psychiatry* 14(10):1558–72. doi:10.5498/wjp.v14.i10.1558.
- Haghighi, Mohammad, Saeed Khodakarami, Leila Jahangard, Mohammad Ahmadpanah, Hafez Bajoghli, Edith Holsboer-Trachsler, ja Serge Brand. 2014. "In a randomized, double-blind clinical trial, adjuvant atorvastatin improved symptoms of depression and blood lipid values in patients suffering from severe major depressive disorder". *Journal of Psychiatric Research* 58:109–14. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.07.018.
- Halliday, Matthew R., Sanket V. Rege, Qingyi Ma, Zhen Zhao, Carol A. Miller, Ethan A. Winkler, ja Berislav V. Zlokovic. 2016. "Accelerated Pericyte Degeneration and Blood–Brain Barrier Breakdown in Apolipoprotein E4 Carriers with Alzheimer's Disease". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 36(1):216–27. doi:10.1038/jcbfm.2015.44.
- Hamer, M., ja Y. Chida. 2009. "Physical Activity and Risk of Neurodegenerative Disease: A Systematic Review of Prospective Evidence". *Psychological Medicine* 39(1):3–11. doi:10.1017/S0033291708003681.
- Hardeveld, Florian, Jan Spijker, Sophie A. Vreeburg, Ron De Graaf, Sanne M. Hendriks, Carmilla M. M. Licht, Willem A. Nolen, Brenda W. J. H. Penninx, ja Aartjan T. F. Beekman. 2014. "Increased cortisol awakening response was associated with time to recurrence of major depressive disorder". *Psychoneuroendocrinology* 50:62–71. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.07.027.

- Harerimana, Nadia V., Yue Liu, Ekaterina S. Gerasimov, Duc Duong, Thomas G. Beach, Eric M. Reiman, Julie A. Schneider, Patricia Boyle, Adriana Lori, David A. Bennett, James J. Lah, Allan I. Levey, Nicholas T. Seyfried, Thomas S. Wingo, ja Aliza P. Wingo. 2022. "Genetic Evidence Supporting a Causal Role of Depression in Alzheimer's Disease." *Biological Psychiatry* 92(1):25–33. doi:10.1016/j.biopsych.2021.11.025.
- Harris, C. A., A. F. Miranda, J. J. Tanguay, R. J. Boegman, R. J. Beninger, ja K. Jhamandas. 1998. "Modulation of Striatal Quinolinic Neurotoxicity by Elevation of Endogenous Brain Kynurenic Acid". *British Journal of Pharmacology* 124(2):391–99. doi:10.1038/sj.bjp.0701834.
- Hasanabadi, Alireza Jamshidi, Elmira Beirami, Mehdi Kamaei, ja Delaram Eslimi Esfahani. 2024. "Effect of imipramine on memory, adult neurogenesis, neuroinflammation, and mitochondrial biogenesis in a rat model of alzheimer's disease". *Experimental Gerontology* 194:112517. doi:10.1016/j.exger.2024.112517.
- Hayasaka, Shunsuke, Motoaki Nakamura, Yoshihiro Noda, Takuji Izuno, Takashi Saeki, Hideo Iwanari, ja Yoshio Hirayasu. 2017. "Lateralized Hippocampal Volume Increase Following High-Frequency Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Major Depression". *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 71(11):747–58. doi:10.1111/pcn.12547.
- He, Junyun, Hung Hsuchou, Yi He, Abba J. Kastin, Yuping Wang, ja Weihong Pan. 2014. "Sleep Restriction Impairs Blood–Brain Barrier Function". *The Journal of Neuroscience* 34(44):14697–706. doi:10.1523/JNEUROSCI.2111-14.2014.
- Heath, Laura, Shelly L. Gray, Denise M. Boudreau, Ken Thummel, Karen L. Edwards, Stephanie M. Fullerton, Paul K. Crane, ja Eric B. Larson. 2018. "Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study". *Journal of the American Geriatrics Society* 66(10):1948–55. doi:10.1111/jgs.15508.
- Heissel, Andreas, Darlene Heinen, Luisa Leonie Brokmeier, Nora Skarabis, Maria Kangas, Davy Vancampfort, Brendon Stubbs, Joseph Firth, Philip B. Ward, Simon Rosenbaum, Mats Hallgren, ja Felipe Schuch. 2023. "Exercise as Medicine for Depressive Symptoms? A Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression". *British Journal of Sports Medicine* 57(16):1049–57. doi:10.1136/bjsports-2022-106282.
- Hestad, Knut A., Knut Engedal, Jon Elling Whist, ja Per G. Farup. 2016. "The effect of ApoE e4 on blood pressure in patients with and without depression". *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 12:1365–70. doi:10.2147/NDT.S106933.
- Heutz, Rachel, Jurgen Claassen, Sanne Feiner, Aaron Davies, Dewakar Gurung, Ronney B. Panerai, Rianne de Heus, ja Lucy C. Beishon. 2023. "Dynamic Cerebral Autoregulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 43(8):1223–36. doi:10.1177/0271678X231173449.
- Hill, Austin Bradford. 1965. "The Environment and Disease: Association or Causation?" *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58(5):295–300. doi:10.1177/003591576505800503.
- Hofstra, Bente M., Martien J. H. Kas, ja Dineke S. Verbeek. 2024. "Comprehensive Analysis of Genetic Risk Loci Uncovers Novel Candidate Genes and Pathways in the Comorbidity between Depression and Alzheimer's Disease". *Translational Psychiatry* 14(1):1–8. doi:10.1038/s41398-024-02968-y.
- Holmes, C., C. Cunningham, E. Zotova, J. Woolford, C. Dean, S. Kerr, D. Culliford, ja V. H. Perry. 2009. "Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease". *Neurology* 73(10):768–74. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95.
- Holsboer, F., U. von Bardeleben, K. Wiedemann, O. A. Müller, ja G. K. Stalla. 1987. "Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression Implications for pathophysiology of DST nonsuppression". *Biological Psychiatry* 22(2):228–34. doi:10.1016/0006-3223(87)90237-X.
- Hu, Yuzhui, Lin Mai, Jingying Luo, Wensong Shi, Hui Xiang, Sijia Song, Liuyan Hong, Wenting Long, Biwen Mo, ja Miao Luo. 2022. "Peripheral Blood Oxidative Stress Markers for Obstructive Sleep Apnea—a Meta-Analysis". *Sleep and Breathing* 26(4):2045–57. doi:10.1007/s11325-021-02557-z.

- Huang, Chun-Jen, Ming-Hsiung Hsieh, Wen-Hsuan Hou, Ju-Chi Liu, Chii Jeng, ja Pei-Shan Tsai. 2013. "Depression, antidepressants, and the risk of coronary heart disease: A population-based cohort study". *International Journal of Cardiology* 168(5):4711–16. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.173.
- Huang, Hua, Zhuan Zou, ja Bin Chen. 2025. "Efficacy of Minocycline in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Clinical Neuropharmacology* 48(1):1. doi:10.1097/WNF.0000000000000618.
- Huang, I.-Chen, Tsui-San Chang, Chieh-feng Chen, ja Jia-Ying Sung. 2022. "Effect of Vortioxetine on Cognitive Impairment in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 25(12):969–78. doi:10.1093/ijnp/pyac054.
- Huang, Jian, Verena Zuber, Paul M. Matthews, Paul Elliott, Joanna Tzoulaki, ja Abbas Dehghan. 2020. "Sleep, major depressive disorder, and Alzheimer disease". *Neurology* 95(14):e1963–70. doi:10.1212/WNL.0000000000010463.
- Hui, Rita L., Ashley L. Lee, Eric A. Lee, Robin S. Lee, ja Fang Niu. 2025. "Safety of Low-Dose Quetiapine for Insomnia in Older Adults". *Drugs & Aging* 42(2):127–33. doi:10.1007/s40266-024-01170-5.
- Hummel, Jana, Sabine Westphal, Bettina Weber-Hamann, Maria Gilles, Florian Lederbogen, Tobias Angermeier, Claus Luley, Michael Deuschle, ja Daniel Kopf. 2011. "Serum Lipoproteins Improve After Successful Pharmacologic Antidepressant Treatment: A Randomized Open-Label Prospective Trial". *The Journal of Clinical Psychiatry* 72(07):885–91. doi:10.4088/JCP.09m05853blu.
- Hunt, Charlotte, Thiago Macedo e Cordeiro, Robert Suchting, Constanza de Dios, Valeria A. Cuellar Leal, Jair C. Soares, Robert Dantzer, Antonio L. Teixeira, ja Sudhakar Selvaraj. 2020. "Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms – A systematic review and meta-analysis". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 118:514–23. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.08.010.
- Højfød, Ragnhild Sørensen, Knut Waterloo, Catharina E. A. Wang, Martin Eisemann, Yngve Figenschau, ja Marianne Halvorsen. 2019. "Cortisol levels and cognitive profile in major depression: A comparison of currently and previously depressed patients". *Psychoneuroendocrinology* 99:57–65. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.08.024.
- Ihle, Andreas, Rainer Gabriel, Michel Oris, Élvio R. Gouveia, Bruna R. Gouveia, Adilson Marques, Priscila Marconcin, ja Matthias Kliegel. 2022. "Cognitive Reserve Mediates the Relation between Neighborhood Socio-Economic Position and Cognitive Decline". *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 12(2):90–93. doi:10.1159/000521905.
- Iimori, Takashi, Shinichiro Nakajima, Takahiro Miyazaki, Ryosuke Tarumi, Kamiyu Ogyu, Masataka Wada, Sakiko Tsugawa, Fumi Masuda, Zafiris J. Daskalakis, Daniel M. Blumberger, Masaru Mimura, ja Yoshihiro Noda. 2019. "Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease: A systematic review". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 88:31–40. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.06.014.
- Iliff, Jeffrey J., Michael J. Chen, Benjamin A. Plog, Douglas M. Zeppenfeld, Melissa Soltero, Lijun Yang, Itender Singh, Rashid Deane, ja Maiken Nedergaard. 2014. "Impairment of Glymphatic Pathway Function Promotes Tau Pathology after Traumatic Brain Injury". *Journal of Neuroscience* 34(49):16180–93. doi:10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
- Iliff, Jeffrey J., Minghuan Wang, Yonghong Liao, Benjamin A. Plogg, Weiguo Peng, Georg A. Gundersen, Helene Benveniste, G. Edward Vates, Rashid Deane, Steven A. Goldman, Erlend A. Nagelhus, ja Maiken Nedergaard. 2012. "A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β ". *Science Translational Medicine* 4(147):147ra111-147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748.
- Iosif, Robert E., Christine T. Ekdahl, Henrik Ahlenius, Cornelis J. H. Pronk, Sara Bonde, Zaal Kokaia, Sten-Eirik W. Jacobsen, ja Olle Lindvall. 2006. "Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Is a Negative Regulator of Progenitor Proliferation in Adult Hippocampal Neurogenesis". *Journal of Neuroscience* 26(38):9703–12. doi:10.1523/JNEUROSCI.2723-06.2006.
- Irie, Fumiko, Kamal H. Masaki, Helen Petrovitch, Robert D. Abbott, G. Webster Ross, Dennis R. Taaffe, Lenore J. Launer, ja Lon R. White. 2008. "Apolipoprotein E Epsilon4 Allele Genotype and the Effect of Depressive Symptoms on the Risk of Dementia in Men: The Honolulu-Asia Aging Study". *Archives of General Psychiatry* 65(8):906–12. doi:10.1001/archpsyc.65.8.906.

- Irwin, Michael R., Richard Olmstead, ja Judith E. Carroll. 2016. "Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation". *Biological Psychiatry* 80(1):40–52. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.014.
- Iso-Markku, Paula, Urho M. Kujala, Keegan Knittle, Juho Polet, Eero Vuoksima, ja Katja Waller. 2022. "Physical Activity as a Protective Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: Systematic Review, Meta-Analysis and Quality Assessment of Cohort and Case–Control Studies". doi:10.1136/bjsports-2021-104981.
- Isometsä, Erkki. 2020. "Depression hoito masennuslääkkeiden avulla". <https://www.kaypahoito.fi/nak04327#R8>.
- Isometsä, Erkki. 2023. "Depressiiviset häiriöt". <https://www.oppiportti.fi/pkr00120>.
- Itagaki, S., P. McGeer, H. Akiyama, S. Zhu, ja D. Selkoe. 1989. "Relationship of Microglia and Astrocytes to Amyloid Deposits of Alzheimer Disease". *Journal of Neuroimmunology* 24(3):173–82. doi:10.1016/0165-5728(89)90115-X.
- Iturria-Medina, Y., R. C. Sotero, P. J. Toussaint, J. M. Mateos-Pérez, ja A. C. Evans. 2016. "Early Role of Vascular Dysregulation on Late-Onset Alzheimer's Disease Based on Multifactorial Data-Driven Analysis". *Nature Communications* 7(1):1–14. doi:10.1038/ncomms11934.
- Iveson, Matthew H., Adele Taylor, Sarah E. Harris, Ian J. Deary, ja Andrew M. McIntosh. 2022. "Apolipoprotein E E4 Allele Status and Later-Life Depression in the Lothian Birth Cohort 1936". *Psychological Medicine* 52(16):3816–24. doi:10.1017/S0033291721000623.
- Jack, C. R., D. W. Dickson, J. E. Parisi, Y. C. Xu, R. H. Cha, P. C. O'Brien, S. D. Edland, G. E. Smith, B. F. Boeve, E. G. Tangalos, E. Kokmen, ja R. C. Petersen. 2002. "Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia". *Neurology* 58(5):750–57. doi:10.1212/WNL.58.5.750.
- Jack, Clifford R., David S. Knopman, William J. Jagust, Leslie M. Shaw, Paul S. Aisen, Michael W. Weiner, Ronald C. Petersen, ja John Q. Trojanowski. 2010. "Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade". *The Lancet Neurology* 9(1):119–28. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
- James, Sarah-Naomi, Yu-Jie Chiou, Nasri Fatih, Louisa P. Needham, Jonathan M. Schott, ja Marcus Richards. 2023. "Timing of Physical Activity across Adulthood on Later-Life Cognition: 30 Years Follow-up in the 1946 British Birth Cohort". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 94(5):349–56. doi:10.1136/jnnp-2022-329955.
- Jessen, Nadia Aalling, Anne Sofie Finmann Munk, Iben Lundgaard, ja Maiken Nedergaard. 2015. "The Glymphatic System: A Beginner's Guide". *Neurochemical Research* 40(12):2583–99. doi:10.1007/s11064-015-1581-6.
- Jia, Feifei, Wang, Juan, Wei, Ning, Sun, Dawei, ja Fenglin and Cao. 2022. "Depression, cognitive reserve markers, and dementia risk in the general population". *Aging & Mental Health* 26(10):2006–13. doi:10.1080/13607863.2021.1972932.
- John, Amber, Rob Saunders, Roopal Desai, Georgia Bell, Caroline Fearn, Joshua E. J. Buckman, Barbara Brown, Shirley Nurock, Stewart Michael, Paul Ware, Natalie L. Marchant, Elisa Aguirre, Miguel Rio, Claudia Cooper, Stephen Pilling, Marcus Richards, ja Josh Stott. 2023. "Associations between Psychological Therapy Outcomes for Depression and Incidence of Dementia." *Psychological Medicine* 53(11):4869–79. doi:10.1017/S0033291722002537.
- Kamphuis, Willem, Marie Orre, Lieneke Kooijman, Maurice Dahmen, ja Elly M. Hol. 2012. "Differential Cell Proliferation in the Cortex of the Appsweps1de9 Alzheimer's Disease Mouse Model". *Glia* 60(4):615–29. doi:10.1002/glia.22295.
- Kanekiyo, Takahisa, Chia-Chen Liu, Mitsuru Shinohara, Jie Li, ja Guojun Bu. 2012. "LRP1 in Brain Vascular Smooth Muscle Cells Mediates Local Clearance of Alzheimer's Amyloid-β". *Journal of Neuroscience* 32(46):16458–65. doi:10.1523/JNEUROSCI.3987-12.2012.
- Kappelmann, N., G. Lewis, R. Dantzer, P. B. Jones, ja G. M. Khandaker. 2018. "Antidepressant Activity of Anti-Cytokine Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials of Chronic Inflammatory Conditions". *Molecular Psychiatry* 23(2):335–43. doi:10.1038/mp.2016.167.

- Karlsson, Ida K., Anna M. Bennet, Alexander Ploner, Therese M. L. Andersson, Chandra A. Reynolds, Margaret Gatz, ja Nancy L. Pedersen. 2015. "Apolipoprotein E ϵ 4 genotype and the temporal relationship between depression and dementia". *Neurobiology of Aging* 36(4):1751–56. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.008.
- Katona, Cornelius, Thomas Hansen, ja Christina Kurre Olsen. 2012. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Duloxetine-Referenced, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Lu AA21004 in Elderly Patients with Major Depressive Disorder". *International Clinical Psychopharmacology* 27(4):215. doi:10.1097/YIC.0b013e3283542457.
- Kemppainen, Nina M., Sargo Aalto, Mira Karrasch, Kjell Någren, Nina Savisto, Vesa Oikonen, Matti Viitanen, Riitta Parkkola, ja Juha O. Rinne. 2008. "Cognitive Reserve Hypothesis: Pittsburgh Compound B and Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Relation to Education in Mild Alzheimer's Disease". *Annals of Neurology* 63(1):112–18. doi:10.1002/ana.21212.
- Kepp, Kasper P., Nikolaos K. Robakis, Poul F. Høiland-Carlsen, Stefano L. Sensi, ja Bryce Vissel. 2023. "The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review". *Brain* 146(10):3969–90. doi:10.1093/brain/awad159.
- Kessing, L. V., ja P. K. Andersen. 2004. "Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder?" *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75(12):1662–66. doi:10.1136/jnnp.2003.031773.
- Kessing, Lars Vedel, Julie Lyng Forman, ja Per Kragh Andersen. 2011. "Do Continued Antidepressants Protect against Dementia in Patients with Severe Depressive Disorder?" *International Clinical Psychopharmacology* 26(6):316. doi:10.1097/YIC.0b013e32834ace0f.
- Kim, Il Bin, ja Seon-Cheol Park. 2021. "The Entorhinal Cortex and Adult Neurogenesis in Major Depression". *International Journal of Molecular Sciences* 22(21):11725. doi:10.3390/ijms222111725.
- Kim, J. P., ja D. W. Choi. 1987. "Quinolate neurotoxicity in cortical cell culture". *Neuroscience* 23(2):423–32. doi:10.1016/0306-4522(87)90066-2.
- Kim, Jae-Min, Robert Stewart, Seon-Young Kim, Sung-Wan Kim, Kyung-Yeol Bae, Su-Jin Yang, Il-Seon Shin, ja Jin-Sang Yoon. 2011. "Synergistic Associations of Depression and Apolipoprotein E Genotype with Incidence of Dementia". *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26(9):893–98. doi:10.1002/gps.2621.
- Kim, Keun You, Eun Hwa Kim, Myeongjee Lee, Junghee Ha, Inkyung Jung, ja Eosu Kim. 2023. "Restless Leg Syndrome and Risk of All-Cause Dementia: A Nationwide Retrospective Cohort Study". *Alzheimer's Research & Therapy* 15(1):46. doi:10.1186/s13195-023-01191-z.
- Klein, Anders B., Rebecca Williamson, Martin A. Santini, Christoffer Clemmensen, Anders Ettrup, Maribel Rios, Gitte M. Knudsen, ja Susana Aznar. 2011. "Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 14(3):347–53. doi:10.1017/S1461145710000738.
- Kleineidam, Luca, Michael Wagner, Jannis Guski, Steffen Wolfgruber, Lisa Miebach, Horst Bickel, Hans-Helmut König, Siegfried Weyerer, Dagmar Lühmann, Hanna Kaduszkiewicz, Melanie Lupp, Susanne Röhr, Michael Pentzek, Birgitt Wiese, Wolfgang Maier, Martin Scherer, Johannes Kornhuber, Oliver Peters, Lutz Frölich, Jens Wiltfang, Piotr Lewczuk, Michael Hüll, Alfredo Ramirez, Frank Jessen, Steffi G. Riedel-Heller, ja Kathrin Hesper. 2023. "Disentangling the Relationship of Subjective Cognitive Decline and Depressive Symptoms in the Development of Cognitive Decline and Dementia." *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association* 19(5):2056–68. doi:10.1002/alz.12785.
- Kloppenborg, Raoul P., Paul J. Nederkoorn, Mirjam I. Geerlings, ja Esther van den Berg. 2014. "Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition". *Neurology* 82(23):2127–38. doi:10.1212/WNL.0000000000000505.
- Knorr, Ulla, Maj Vinberg, Lars V. Kessing, ja Jørn Wetterlev. 2010. "Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis". *Psychoneuroendocrinology* 35(9):1275–86. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.04.001.

- Kokmen, E., C. M. Beard, V. Chandra, K. P. Offord, B. S. Schoenberg, ja D. J. Ballard. 1991. "Clinical Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Population-Based Case-Control Study". *Neurology* 41(9):1393–97. doi:10.1212/wnl.41.9.1393.
- Kranaster, Laura, Suna Su Aksay, Jan Malte Bumb, Christoph Janke, Angelika Alonso, Carolin Hoyer, Inga Zerr, Matthias Schmitz, Lucrezia Hausner, Lutz Frölich, ja Alexander Sartorius. 2016. "Electroconvulsive therapy selectively enhances amyloid β 1–42 in the cerebrospinal fluid of patients with major depression: A prospective pilot study". *European Neuropsychopharmacology* 26(12):1877–84. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.11.004.
- Krell-Roesch, Janina, Martin Rakusa, Jeremy A. Syrjanen, Argonde C. Van Harten, Val J. Lowe, Clifford R. Jack, Walter K. Kremers, David S. Knopman, Gorazd B. Stokin, Ronald C. Petersen, Maria Vassilaki, ja Yonas E. Geda. 2023. "Association between CSF Biomarkers of Alzheimer's Disease and Neuropsychiatric Symptoms: Mayo Clinic Study of Aging". *Alzheimer's & Dementia* 19(10):4498–4506. doi:10.1002/alz.12557.
- Kress, Benjamin T., Jeffrey J. Iliff, Maosheng Xia, Minghuan Wang, Helen S. Wei, Douglas Zeppenfeld, Lulu Xie, Hongyi Kang, Qiwu Xu, Jason A. Liew, Benjamin A. Plog, Fengfei Ding, Rashid Deane, ja Maiken Nedergaard. 2014. "Impairment of Paravascular Clearance Pathways in the Aging Brain". *Annals of Neurology* 76(6):845–61. doi:10.1002/ana.24271.
- Krishnan, Vaishnav, ja Eric J. Nestler. 2008. "The Molecular Neurobiology of Depression". *Nature* 455(7215):894–902. doi:10.1038/nature07455.
- Kunugi, Hiroshi, Itsuro Ida, Toshimi Owashi, Mahito Kimura, Yumiko Inoue, Shin Nakagawa, Takafumi Yabana, Takako Urushibara, Rie Kanai, Masako Aihara, Naoya Yuuki, Tempei Otsubo, Akihiko Oshima, Koutaro Kudo, Takeshi Inoue, Yuji Kitaichi, Osamu Shirakawa, Koichi Isogawa, Haruo Nagayama, Kunitoshi Kamijima, Shinichiro Nanko, Shigenobu Kanba, Teruhiko Higuchi, ja Masahiko Mikuni. 2006. "Assessment of the Dexamethasone/CRH Test as a State-Dependent Marker for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Abnormalities in Major Depressive Episode: A Multicenter Study". *Neuropsychopharmacology* 31(1):212–20. doi:10.1038/sj.npp.1300868.
- Köhler, C. A., T. H. Freitas, M. Maes, N. Q. de Andrade, C. S. Liu, B. S. Fernandes, B. Stubbs, M. Solmi, N. Veronese, N. Herrmann, C. L. Raison, B. J. Miller, K. L. Lancôt, ja A. F. Carvalho. 2017. "Peripheral Cytokine and Chemokine Alterations in Depression: A Meta-Analysis of 82 Studies". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135(5):373–87. doi:10.1111/acps.12698.
- La, Alice L., Christine M. Walsh, Thomas C. Neylan, Keith A. Vossel, Kristine Yaffe, Andrew D. Krystal, Bruce L. Miller, ja Elissaios Karageorgiou. 2019. "Long-Term Trazodone Use and Cognition: A Potential Therapeutic Role for Slow-Wave Sleep Enhancers". *Journal of Alzheimer's Disease* 67(3):911–21. doi:10.3233/JAD-181145.
- Larsen, Emma Neble, Mathilde Marie Sloth, Merete Osler, Ida Kim Wium-Andersen, ja Terese Sara Høj Jørgensen. 2022. "Depression in Adulthood and Risk of Dementia Later in Life: A Danish Register-Based Cohort Study of 595,828 Men". *Journal of Affective Disorders* 302:25–32. doi:10.1016/j.jad.2022.01.083.
- Lemaître, Hervé, Fabrice Crivello, Carole Dufouil, Blandine Grassiot, Christophe Tzourio, Annick Alperovitch, ja Bernard Mazoyer. 2005. "No $\epsilon 4$ gene dose effect on hippocampal atrophy in a large MRI database of healthy elderly subjects". *NeuroImage* 24(4):1205–13. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.016.
- Lennon, Matthew J., Darren M. Lipnicki, Ben Chun Pan Lam, John D. Crawford, Aletta E. Schutte, Ruth Peters, Therese Rydberg-Sterner, Jenna Najar, Ingmar Skoog, Steffi G. Riedel-Heller, Susanne Röhr, Alexander Pabst, Antonio Lobo, Concepción De-la-Cámara, Elena Lobo, Richard B. Lipton, Mindy J. Katz, Carol A. Derby, Ki Woong Kim, Ji Won Han, Dae Jong Oh, Elena Rolandi, Annalisa Davin, Michele Rossi, Nikolaos Scarmeas, Mary Yannakoulia, Themis Dardiotis, Hugh C. Hendrie, Sujuan Gao, Isabelle Carriere, Karen Ritchie, Kaarin J. Anstey, Nicolas Cherbuin, Shifu Xiao, Ling Yue, Wei Li, Maëlen Guerchet, Pierre-Marie Preux, Victor Abovians, Mary N. Haan, Allison Aiello, Marcia Sczufca, Perminder S. Sachdev, ja as the Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC) Group. 2024. "Blood Pressure, Antihypertensive Use, and Late-Life Alzheimer and Non-Alzheimer Dementia Risk". *Neurology* 103(5):e209715. doi:10.1212/WNL.0000000000209715.
- Li, Hua, Aadi P. Sagar, ja Szabolcs Kéri. 2018. "Translocator protein (18 kDa TSPO) binding, a marker of microglia, is reduced in major depression during cognitive-behavioral therapy". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 83:1–7. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.12.011.

- Li, Jie-Qiong, Lan Tan, Hui-Fu Wang, Meng-Shan Tan, Lin Tan, Wei Xu, Qing-Fei Zhao, Jun Wang, Teng Jiang, ja Jin-Tai Yu. 2016. "Risk Factors for Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 87(5):476–84. doi:10.1136/jnnp-2014-310095.
- Li, Lin, Wei Xu, Chen-Chen Tan, Xi-Peng Cao, Bao-Zhen Wei, Cheng-Wen Dong, Lan Tan, ja for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2022. "A Gene–Environment Interplay between Omega-3 Supplementation and APOE E4 Provides Insights for Alzheimer's Disease Precise Prevention amongst High-Genetic-Risk Population". *European Journal of Neurology* 29(2):422–31. doi:10.1111/ene.15160.
- Li, Zhanzhan, Yanyan Li, Lizhang Chen, Peng Chen, ja Yingyun Hu. 2015. "Prevalence of Depression in Patients With Hypertension". *Medicine* 94(31):e1317. doi:10.1097/MD.0000000000001317.
- Liao, Yuhua, Bo Xie, Huimin Zhang, Qian He, Lan Guo, Mehala Subramanieapillai, Beifang Fan, Ciyong Lu, ja Roger S. McIntyre. 2019. "Efficacy of Omega-3 PUFAs in Depression: A Meta-Analysis". *Translational Psychiatry* 9(1):190. doi:10.1038/s41398-019-0515-5.
- Lim, Andrew S. P., Matthew Kowgier, Lei Yu, Aron S. Buchman, ja David A. Bennett. 2013. "Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons". *Sleep* 36(7):1027–32. doi:10.5665/sleep.2802.
- Lin, Wei, Yu-Kai Lin, Fu-Chi Yang, Chi-Hsiang Chung, Je-Ming Hu, Chang-Huei Tsao, Zi-Xeng Weng, Chien-An Ko, ja Wu-Chien Chien. 2023. "Risk of Neurodegenerative Diseases in Patients with Sleep Disorders: A Nationwide Population-Based Case-Control Study." *Sleep Medicine* 107:289–99. doi:10.1016/j.sleep.2023.05.014.
- Lin, Yangyang, Jian Jin, Rongke Lv, Yuan Luo, Weiping Dai, Wenchang Li, Yamei Tang, Yuling Wang, Xiaojing Ye, ja Wei-Jye Lin. 2021. "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Brain's Drainage Efficiency in a Mouse Model of Alzheimer's Disease". *Acta Neuropathologica Communications* 9(1):102. doi:10.1186/s40478-021-01198-3.
- Lindsay, Joan, Danielle Laurin, René Verreault, Réjean Hébert, Barbara Helliwell, Gerry B. Hill, ja Ian McDowell. 2002. "Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging". *American Journal of Epidemiology* 156(5):445–53. doi:10.1093/aje/kwf074.
- Liu, Jia Jia, Ya Bin Wei, Rebecca Strawbridge, Yanping Bao, Suhua Chang, Le Shi, Jianyu Que, Bharathi S. Gadad, Madhukar H. Trivedi, John R. Kelsoe, ja Lin Lu. 2020. "Peripheral Cytokine Levels and Response to Antidepressant Treatment in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Molecular Psychiatry* 25(2):339–50. doi:10.1038/s41380-019-0474-5.
- Livingston, Gill, Jonathan Huntley, Kathy Y. Liu, Sergi G. Costafreda, Geir Selbæk, Suvarna Alladi, David Ames, Sube Banerjee, Alistair Burns, Carol Brayne, Nick C. Fox, Cleusa P. Ferri, Laura N. Gitlin, Robert Howard, Helen C. Kales, Mika Kivimäki, Eric B. Larson, Noeline Nakasujja, Kenneth Rockwood, Quincy Samus, Kokoro Shirai, Archana Singh-Manoux, Lon S. Schneider, Sebastian Walsh, Yao Yao, Andrew Sommerlad, ja Naaheed Mukadam. 2024. "Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the *Lancet* standing Commission". *The Lancet* 404(10452):572–628. doi:10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
- Lombardo, Giulia, Daniela Enache, Laura Gianotti, Alan F. Schatzberg, Allan H. Young, Carmine M. Pariante, ja Valeria Mondelli. 2019. "Baseline cortisol and the efficacy of antigluco-corticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis". *Psychoneuroendocrinology* 110:104420. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104420.
- Lopez-Vilchez, I., M. Diaz-Ricart, V. Navarro, S. Torramade, J. Zamorano-Leon, A. Lopez-Farre, A. M. Galan, C. Gasto, ja G. Escolar. 2016. "Endothelial Damage in Major Depression Patients Is Modulated by SSRI Treatment, as Demonstrated by Circulating Biomarkers and an in Vitro Cell Model". *Translational Psychiatry* 6(9):e886–e886. doi:10.1038/tp.2016.156.
- Lyman, Monty, Dafydd G. Lloyd, Xunming Ji, Marcela P. Vizcaychipi, ja Daqing Ma. 2014. "Neuroinflammation: The role and consequences". *Neuroscience Research* 79:1–12. doi:10.1016/j.neures.2013.10.004.

- Ma, Chun-Lian, Xiao-Tang Ma, Jin-Ju Wang, Hua Liu, Yan-Fang Chen, ja Yi Yang. 2017. "Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline". *Behavioural Brain Research* 317:332–39. doi:10.1016/j.bbr.2016.09.067.
- Ma, Haijing, Jiatong Xu, Ruonan Li, Roger S. McIntyre, Kayla M. Teopiz, Bing Cao, ja Fahui Yang. 2022. "The Impact of Cognitive Behavioral Therapy on Peripheral Interleukin-6 Levels in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Frontiers in Psychiatry* 13. doi:10.3389/fpsy.2022.844176.
- Mackin, R. Scott, Philip S. Insel, Susan Landau, David Bickford, Ruth Morin, Emma Rhodes, Duygu Tosun, Howie J. Rosen, Meryl Butters, Paul Aisen, Rema Raman, Andrew Saykin, Arthur Toga, Clifford Jr Jack, Robert Koeppe, Michael W. Weiner, ja Craig Nelson. 2021. "Late-Life Depression Is Associated With Reduced Cortical Amyloid Burden: Findings From the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Depression Project." *Biological Psychiatry* 89(8):757–65. doi:10.1016/j.biopsych.2020.06.017.
- MacQueen, Glenda M., Stephanie Campbell, Bruce S. McEwen, Kathryn Macdonald, Shigeko Amano, Russell T. Joffe, Claude Nahmias, ja L. Trevor Young. 2003. "Course of Illness, Hippocampal Function, and Hippocampal Volume in Major Depression." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(3):1387–92. doi:10.1073/pnas.0337481100.
- Madsen, Clara A., Miriam L. Navarro, Betina Elfving, Lars V. Kessing, Eero Castrén, Jens D. Mikkelsen, ja Gitte M. Knudsen. 2024. "The effect of antidepressant treatment on blood BDNF levels in depressed patients: A review and methodological recommendations for assessment of BDNF in blood". *European Neuropsychopharmacology* 87:35–55. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.06.008.
- Magariños, Ana M., Antoine Deslandes, ja Bruce S. McEwen. 1999. "Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress". *European Journal of Pharmacology* 371(2):113–22. doi:10.1016/S0014-2999(99)00163-6.
- Mandal, Gargi, Madeline Kirkpatrick, Silvia Alboni, Nicole Mariani, Carmine M. Pariante, ja Alessandra Borsini. 2024. "Ketamine Prevents Inflammation-Induced Reduction of Human Hippocampal Neurogenesis via Inhibiting the Production of Neurotoxic Metabolites of the Kynurenine Pathway". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 27(10):pyae041. doi:10.1093/ijnp/pyae041.
- Marchi, Nicola, Marco Cavaglia, Vincent Fazio, Sunil Bhudia, Kerri Hallene, ja Damir Janigro. 2004. "Peripheral markers of blood-brain barrier damage". *Clinica Chimica Acta* 342(1):1–12. doi:10.1016/j.cccn.2003.12.008.
- Marquié, Marta, Fernando García-Gutiérrez, Adelina Orellana, Laura Montreal, Itziar de Rojas, Pablo García-González, Raquel Puerta, Clàudia Olivé, Amanda Cano, Isabel Hernández, Maitée Rosende-Roca, Liliana Vargas, Juan Pablo Tartari, Ester Esteban-De Antonio, Urszula Bojaryn, Mario Ricciardi, Diana M. Ariton, Vanesa Pytel, Montserrat Alegret, Gemma Ortega, Ana Espinosa, Alba Pérez-Cordón, Ángela Sanabria, Nathalia Muñoz, Núria Lleónart, Núria Aguilera, Ainhoa García-Sánchez, Emilio Alarcón-Martín, Lluís Tárraga, Agustín Ruiz, Mercè Boada, ja Sergi Valero. 2023. "The Synergic Effect of AT(N) Profiles and Depression on the Risk of Conversion to Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment." *International Journal of Molecular Sciences* 24(2). doi:10.3390/ijms24021371.
- McIntyre, Roger S., Mohammad Alsuwaidan, Bernhard T. Baune, Michael Berk, Koen Demyttenaere, Joseph F. Goldberg, Philip Gorwood, Roger Ho, Siegfried Kasper, Sidney H. Kennedy, Josefina Ly-Uson, Rodrigo B. Mansur, R. Hamish McAllister-Williams, James W. Murrough, Charles B. Nemeroff, Andrew A. Nierenberg, Joshua D. Rosenblat, Gerard Sanacora, Alan F. Schatzberg, Richard Shelton, Stephen M. Stahl, Madhukar H. Trivedi, Eduard Vieta, Maj Vinberg, Nolan Williams, Allan H. Young, ja Mario Maj. 2023. "Treatment-Resistant Depression: Definition, Prevalence, Detection, Management, and Investigational Interventions". *World Psychiatry* 22(3):394–412. doi:10.1002/wps.21120.
- McKinnon, Margaret C., Kaan Yucel, Anthony Nazarov, ja Glenda M. MacQueen. 2009. "A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder". *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 34(1):41–54.

Mehta, Kanika, Sathya Priya Thandavan, Mohammadreza Mohebbi, Julie A. Pasco, Lana J. Williams, Ken Walder, Boon Lung Ng, ja Veer Bala Gupta. 2022. "Depression and Bone Loss as Risk Factors for Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Ageing Research Reviews* 76:101575. doi:10.1016/j.arr.2022.101575.

Merabtime, Tassadit, Zeinab Tarhini, Pierre-Marie Preux, Niki Christou, ja Jeremy Jost. 2024. "Effects of antidepressant and antipsychotic medication on peripheral brain-derived neurotrophic factor concentration: Systematic review and meta-analysis". *Psychiatry Research* 337:115946. doi:10.1016/j.psychres.2024.115946.

Meshkat, Shakila, Yazen Alnefeesi, Muhammad Youshay Jawad, Joshua D Di Vincenzo, Nelson B Rodrigues, Felicia Ceban, Leanna MW Lui, Roger S. McIntyre, ja Joshua D. Rosenblat. 2022. "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a biomarker of treatment response in patients with Treatment Resistant Depression (TRD): A systematic review & meta-analysis". *Psychiatry Research* 317:114857. doi:10.1016/j.psychres.2022.114857.

Mindt, Sonani, Michael Neumaier, Rainer Hellweg, Alexander Sartorius, ja Laura Kranaster. 2020. "Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Cerebrospinal Fluid Increases During Electroconvulsive Therapy in Patients With Depression: A Preliminary Report". *The Journal of ECT* 36(3):193. doi:10.1097/YCT.0000000000000667.

Miners, J. S., P. G. Kehoe, S. Love, H. Zetterberg, ja K. Blennow. 2019. "CSF Evidence of Pericyte Damage in Alzheimer's Disease Is Associated with Markers of Blood-Brain Barrier Dysfunction and Disease Pathology". *Alzheimer's Research & Therapy* 11(1):81. doi:10.1186/s13195-019-0534-8.

Mishra, Saloni, Varchasvi Mudgal, Koustubh R. Bagul, Priyash Jain, Virendra Pal, Saloni Mishra, Varchasvi Mudgal, Koustubh R. Bagul, Priyash Jain, ja Virendra Pal. 2025. "Efficacy of Vortioxetine Versus Escitalopram on the Cognitive Profile of Patients With Depressive Disorder: A Comparative Study". *Cureus* 17(2). doi:10.7759/cureus.79365.

Montagne, Axel, Daniel A. Nation, Abhay P. Sagare, Giuseppe Barisano, Melanie D. Sweeney, Ararat Chakhoyan, Maricarmen Pachicano, Elizabeth Joe, Amy R. Nelson, Lina M. D'Orazio, David P. Buennagel, Michael G. Harrington, Tammie L. S. Benzinger, Anne M. Fagan, John M. Ringman, Lon S. Schneider, John C. Morris, Eric M. Reiman, Richard J. Caselli, Helena C. Chui, Julia Tcw, Yining Chen, Judy Pa, Peter S. Conti, Meng Law, Arthur W. Toga, ja Berislav V. Zlokovic. 2020. "APOE4 Leads to Blood-Brain Barrier Dysfunction Predicting Cognitive Decline". *Nature* 581(7806):71-76. doi:10.1038/s41586-020-2247-3.

Moraros, John, Chijioke Nwankwo, Scott B. Patten, ja Darrell D. Mousseau. 2017. "The Association of Antidepressant Drug Usage with Cognitive Impairment or Dementia, Including Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Depression and Anxiety* 34(3):217-26. doi:10.1002/da.22584.

Moreno-Jiménez, Elena P., Julia Terreros-Roncal, Miguel Flor-García, Alberto Rábano, ja María Llorens-Martín. 2021. "Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans". *The Journal of Neuroscience* 41(12):2541-53. doi:10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020.

Moriguchi, Sho, Keisuke Takahata, Hitoshi Shimada, Manabu Kubota, Soichiro Kitamura, Yasuyuki Kimura, Kenji Tagai, Ryosuke Tarumi, Hajime Tabuchi, Jeffrey H. Meyer, Masaru Mimura, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Shigeo Murayama, Tetsuya Suhara, ja Makoto Higuchi. 2021. "Excess Tau PET Ligand Retention in Elderly Patients with Major Depressive Disorder." *Molecular Psychiatry* 26(10):5856-63. doi:10.1038/s41380-020-0766-9.

Morris, John C., Catherine M. Roe, Chengjie Xiong, Anne M. Fagan, Alison M. Goate, David M. Holtzman, ja Mark A. Mintun. 2010. "APOE Predicts Amyloid-Beta but Not Tau Alzheimer Pathology in Cognitively Normal Aging". *Annals of Neurology* 67(1):122-31. doi:10.1002/ana.21843.

Mota-Pereira, Jorge, Jorge Silverio, Serafim Carvalho, Jose Carlos Ribeiro, Daniela Fonte, ja Joaquim Ramos. 2011. "Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder". *Journal of Psychiatric Research* 45(8):1005-11. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.02.005.

Munro, Catherine E., Michelle Farrell, Bernard Hanseeuw, Dorene M. Rentz, Rachel Buckley, Michael Properzi, Ziwen Yuan, Patrizia Vannini, Rebecca E. Amariglio, Yakeel T. Quiroz, Deborah Blacker, Reisa A. Sperling, Keith A. Johnson, Gad A. Marshall, ja Jennifer R. Gatchel. 2024. "Change in Depressive Symptoms and Longitudinal Regional Amyloid Accumulation in Unimpaired Older Adults". *JAMA Network Open* 7(8):e2427248. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.27248.

- Mørk, A., A. Pehrson, L. T. Brennum, S. Møller Nielsen, H. Zhong, A. B. Lassen, S. Miller, L. Westrich, N. J. Boyle, C. Sánchez, C. W. Fischer, N. Liebenberg, G. Wegener, C. Bundgaard, S. Hogg, B. Bang-Andersen, ja T. Bryan Stensbøl. 2012. "Pharmacological Effects of Lu AA21004: A Novel Multimodal Compound for the Treatment of Major Depressive Disorder". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 340(3):666–75. doi:10.1124/jpet.111.189068.
- Namdar, Hossein, Elnaz Khani, Sajad Khiali, Naser Safaie, Hedieh Ameli, Gholamreza Rahbari Banaeian, ja Taher Entezari-Maleki. 2024. "Effects of citalopram on blood pressure control in depressive patients with hypertension: A randomized clinical trial". *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research* 16(1):49–54. doi:10.34172/jcvtr.31849.
- Natsume, Shuntaro, Hajime Baba, Hitoshi Maeshima, Takao Saida, Naoto Yoshinari, Kentaro Shimizu, ja Toshihito Suzuki. 2022. "Clinical Course and Serum Amyloid β Levels in Elderly Patients with Major Depressive Disorder". *Journal of Affective Disorders* 315:156–61. doi:10.1016/j.jad.2022.07.073.
- Negash, Selam, Robert S. Wilson, Sue E. Leurgans, David A. Wolk, Julie A. Schneider, Aron S. Buchman, David A. Bennett, ja Steven. E. Arnold. 2013. "Resilient Brain Aging: Characterization of Discordance between Alzheimer's Disease Pathology and Cognition". *Current Alzheimer research* 10(8):844–51.
- Nettis, Maria Antonietta, Giulia Lombardo, Caitlin Hastings, Zuzanna Zajkowska, Nicole Mariani, Naghmeh Nikkheslat, Courtney Worrell, Daniela Enache, Anna McLaughlin, Melisa Kose, Luca Sforzini, Anna Bogdanova, Anthony Cleare, Allan H. Young, Carmine M. Pariante, ja Valeria Mondelli. 2021. "Augmentation Therapy with Minocycline in Treatment-Resistant Depression Patients with Low-Grade Peripheral Inflammation: Results from a Double-Blind Randomised Clinical Trial". *Neuropsychopharmacology* 46(5):939–48. doi:10.1038/s41386-020-00948-6.
- Ng, Ted Kheng Siang, Cyrus Su Hui Ho, Wilson Wai San Tam, Ee Heok Kua, ja Roger Chun-Man Ho. 2019. "Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis". *International Journal of Molecular Sciences* 20(2):257. doi:10.3390/ijms20020257.
- Nicolai, Lisa, Pauline Nettesheim, Lot D. de Witte, ja Gijsje Snijders. 2023. "Antidepressants as a potential candidate to reduce microglia activation in neurodegenerative diseases. A systematic review and meta-analysis of preclinical studies". *Journal of Affective Disorders Reports* 11:100465. doi:10.1016/j.jadr.2023.100465.
- Noda, Yoshihiro, Reza Zomorodi, Zafiris J. Daskalakis, Daniel M. Blumberger, ja Motoaki Nakamura. 2018. "Enhanced theta-gamma coupling associated with hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression". *International Journal of Psychophysiology* 133:169–74. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.07.004.
- Noetel, Michael, Taren Sanders, Daniel Gallardo-Gómez, Paul Taylor, Borja del Pozo Cruz, Daniel van den Hoek, Jordan J. Smith, John Mahoney, Jemima Spathis, Mark Moresi, Rebecca Pagano, Lisa Pagano, Roberta Vasconcellos, Hugh Arnott, Benjamin Varley, Philip Parker, Stuart Biddle, ja Chris Lonsdale. 2024. "Effect of Exercise for Depression: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials". *BMJ* 384:e075847. doi:10.1136/bmj-2023-075847.
- Norton, Sam, Fiona E. Matthews, Deborah E. Barnes, Kristine Yaffe, ja Carol Brayne. 2014. "Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data". *The Lancet Neurology* 13(8):788–94. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- Obinata, Mariko, Hitoshi Maeshima, Naoto Yoshinari, Shuntaro Natume, Takao Saida, Seita Yasuda, Tomoya Ichikawa, Toshihito Suzuki, ja Hajime Baba. 2021. "Apolipoprotein E4 increases the risk of depression recurrence". *Journal of Affective Disorders* 295:628–31. doi:10.1016/j.jad.2021.08.089.
- O'Brien, John T., Adrian Lloyd, Ian McKeith, Anil Gholkar, ja Nicol Ferrier. 2004. "A Longitudinal Study of Hippocampal Volume, Cortisol Levels, and Cognition in Older Depressed Subjects". *American Journal of Psychiatry* 161(11):2081–90. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.2081.
- O'Brien, Sinead M., Lucinda V. Scott, ja Timothy G. Dinan. 2006. "Antidepressant Therapy and C-Reactive Protein Levels". *The British Journal of Psychiatry* 188(5):449–52. doi:10.1192/bjp.bp.105.011015.

- O'Connor, Jason C., Marcus A. Lawson, Caroline André, Eileen M. Briley, Sandra S. Szegedi, Jacques Lestage, Nathalie Castanon, Miles Herkenham, Robert Dantzer, ja Keith W. Kelley. 2009. "Induction of IDO by Bacille Calmette-Guérin Is Responsible for Development of Murine Depressive-Like Behavior¹". *The Journal of Immunology* 182(5):3202–12. doi:10.4049/jimmunol.0802722.
- Ogyu, Kamiyu, Kaoruhiko Kubo, Yoshihiro Noda, Yusuke Iwata, Sakiko Tsugawa, Yuki Omura, Masataka Wada, Ryosuke Tarumi, Eric Plitman, Sho Moriguchi, Takahiro Miyazaki, Hiroyuki Uchida, Ariel Graff-Guerrero, Masaru Mimura, ja Shinichiro Nakajima. 2018. "Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 90:16–25. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.03.023.
- van Oijen, Marieke, Albert Hofman, Holly D. Soares, Peter J. Koudstaal, ja Monique MB Breteler. 2006. "Plasma A β 1–40 and A β 1–42 and the risk of dementia: a prospective case-cohort study". *The Lancet Neurology* 5(8):655–60. doi:10.1016/S1474-4422(06)70501-4.
- Olmastroni, Elena, Giulia Molari, Noemi De Beni, Ornella Colpani, Federica Galimberti, Marta Gazzotti, Alberto Zambon, Alberico L. Catapano, ja Manuela Casula. 2022. "Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies". *European Journal of Preventive Cardiology* 29(5):804–14. doi:10.1093/eurjpc/zwab208.
- Ooms, Sharon, Sebastiaan Overeem, Kees Besse, Marcel Olde Rikkert, Marcel Verbeek, ja Jurgen A. H. R. Claassen. 2014. "Effect of 1 Night of Total Sleep Deprivation on Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 in Healthy Middle-Aged Men: A Randomized Clinical Trial". *JAMA Neurology* 71(8):971–77. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1173.
- Orre, Marie, Willem Kamphuis, Lana M. Osborn, Anne H. P. Jansen, Lieneke Kooijman, Koen Bossers, ja Elly M. Hol. 2014. "Isolation of glia from Alzheimer's mice reveals inflammation and dysfunction". *Neurobiology of Aging* 35(12):2746–60. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.004.
- Osimo, Emanuele F., Toby Pillinger, Irene Mateos Rodriguez, Golam M. Khandaker, Carmine M. Pariante, ja Oliver D. Howes. 2020. "Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls". *Brain, Behavior, and Immunity* 87:901–9. doi:10.1016/j.bbi.2020.02.010.
- Osimo, Emanuele Felice, Luke James Baxter, Glyn Lewis, Peter B. Jones, ja Golam M. Khandaker. 2019. "Prevalence of Low-Grade Inflammation in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of CRP Levels". *Psychological Medicine* 49(12):1958–70. doi:10.1017/S0033291719001454.
- Ossenkoppelle, Rik, Chul Hyoung Lyoo, Jonas Jester-Broms, Carole H. Sudre, Hanna Cho, Young Hoon Ryu, Jae Yong Choi, Ruben Smith, Olof Strandberg, Sebastian Palmqvist, Joel Kramer, Adam L. Boxer, Maria L. Gorno-Tempini, Bruce L. Miller, Renaud La Joie, Gil D. Rabinovici, ja Oskar Hansson. 2020. "Assessment of Demographic, Genetic, and Imaging Variables Associated With Brain Resilience and Cognitive Resilience to Pathological Tau in Patients With Alzheimer Disease." *JAMA Neurology* 77(5):632–42. doi:10.1001/jamaneurol.2019.5154.
- Ou, Wenwen, Yihua Chen, Yumeng Ju, Mohan Ma, Yaqi Qin, Ying Bi, Mei Liao, Bangshan Liu, Jin Liu, Yan Zhang, ja Lingjiang Li. 2023. "The kynurenine pathway in major depressive disorder under different disease states: A systematic review and meta-analysis". *Journal of Affective Disorders* 339:624–32. doi:10.1016/j.jad.2023.07.078.
- Ou, Ya-Nan, Chen-Chen Tan, Xue-Ning Shen, Wei Xu, Xiao-He Hou, Qiang Dong, Lan Tan, ja Jin-Tai Yu. 2020. "Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia". *Hypertension* 76(1):217–25. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993.
- Ownby, Raymond L., Elizabeth Crocco, Amarilis Acevedo, Vineeth John, ja David Loewenstein. 2006. "Depression and Risk for Alzheimer Disease". *Archives of general psychiatry* 63(5):530–38. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530.
- Paranthaman, R., A. Greenstein, A. S. Burns, A. M. Heagerty, R. A. Malik, ja R. C. Baldwin. 2012. "Relationship of Endothelial Function and Atherosclerosis to Treatment Response in Late-Life Depression". *International Journal of Geriatric Psychiatry* 27(9):967–73. doi:10.1002/gps.2811.
- Park, Collin R., Phillip R. Zoladz, Cheryl D. Conrad, Monika Fleshner, ja David M. Diamond. 2008. "Acute predator stress impairs the consolidation and retrieval of hippocampus-dependent memory in male and female rats". *Learning & Memory* 15(4):271–80. doi:10.1101/lm.721108.

- Parsaik, Ajay K., Balwinder Singh, Murad M. Hassan, Kuljit Singh, Soniya S. Mascarenhas, Mark D. Williams, Maria I. Lapid, Jarrett W. Richardson, Colin P. West, ja Teresa A. Rummans. 2014. "Statins use and risk of depression: A systematic review and meta-analysis". *Journal of Affective Disorders* 160:62–67. doi:10.1016/j.jad.2013.11.026.
- Paslakis, Georgios, Daniel Kopf, Sabine Westphal, Maria Gilles, Florian Lederbogen, Bettina Hamann, Isabella Heuser, ja Michael Deuschle. 2011. "Treatment with Paroxetine, but Not Amitriptyline, Lowers Levels of Lipoprotein(a) in Patients with Major Depression". *Journal of Psychopharmacology* 25(10):1344–46. doi:10.1177/0269881110382469.
- Pastis, Irene, Melody G. Santos, ja Akshita Paruchuri. 2024. "Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: beyond the monoamine hypothesis". *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 17:1282242. doi:10.3389/fnbeh.2023.1282242.
- Patankar, Tufail F., Robert Baldwin, Dipayan Mitra, Suzanne Jeffries, Caroline Sutcliffe, Alistair Burns, ja Alan Jackson. 2007. "Virchow–Robin space dilatation may predict resistance to antidepressant monotherapy in elderly patients with depression". *Journal of Affective Disorders* 97(1):265–70. doi:10.1016/j.jad.2006.06.024.
- Pillai, Vivek, David A. Kalmbach, ja Jeffrey A. Ciesla. 2011. "A Meta-Analysis of Electroencephalographic Sleep in Depression: Evidence for Genetic Biomarkers". *Biological Psychiatry* 70(10):912–19. doi:10.1016/j.biopsych.2011.07.016.
- van de Pol, L. A., A. Hensel, F. Barkhof, H. J. Gertz, P. Scheltens, ja W. M. van der Flier. 2006. "Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: Age matters". *Neurology* 66(2):236–38. doi:10.1212/01.wnl.0000194240.47892.4d.
- Pomara, Nunzio, Davide Bruno, Ricardo S. Osorio, Chelsea Reichert, Jay Nierenberg, Antero S. Sarreal, Raymundo T. Hernando, Charles R. Marmar, Thomas Wisniewski, Henrik Zetterberg, ja Kaj Blennow. 2016. "State-Dependent Alterations in Cerebrospinal Fluid A β 42 Levels in Cognitively Intact Elderly with Late-Life Major Depression". *NeuroReport* 27(14):1068. doi:10.1097/WNR.0000000000000658.
- Pomara, Nunzio, Davide Bruno, Chelsea Reichert Plaska, Jaime Ramos-Cejudo, Ricardo S. Osorio, Anilkumar Pillai, Bruno P. Imbimbo, Henrik Zetterberg, ja Kaj Blennow. 2022. "Plasma Amyloid- β Dynamics in Late-Life Major Depression: A Longitudinal Study." *Translational Psychiatry* 12(1):301. doi:10.1038/s41398-022-02077-8.
- Prado, Catherine E., Stephanie Watt, ja Simon F. Crowe. 2018. "A Meta-Analysis of the Effects of Antidepressants on Cognitive Functioning in Depressed and Non-Depressed Samples". *Neuropsychology Review* 28(1):32–72. doi:10.1007/s11065-018-9369-5.
- Pucci, Isabela Mayer, Andreo F. Aguiar, Rodrigo M. Pucci, Juliano Casonatto, ja Sergio Marques Borghi. 2024. "Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effects of Exercise Interventions on Amyloid Beta Levels in Humans". *Experimental Brain Research* 242(5):1011–24. doi:10.1007/s00221-024-06821-y.
- Puglisi, Soraya, Anna Maria Elena Perini, Cristina Botto, Francesco Oliva, ja Massimo Terzolo. 2024. "Long-Term Consequences of Cushing Syndrome: A Systematic Literature Review". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 109(3):e901–19. doi:10.1210/clinem/dgad453.
- Rafiei, Sima, Samira Raoofi, Aryan Baghaei, Maryam Masoumi, Maryam Doustmehraban, Zahra Nejatifar, Mohaddeseh Sanaei, Farzaneh Bagheribayati, Elahe sadat Vaziri Shahrehabak, Maral Shayestehbonyan, Akbar Javan Biparva, Neda Raoofi, Maryam Mir, Zeinab Momeni, Sama Yousefy, Zahra Hashemi Khoonigh, Fatemeh Rezaei, Fatemeh Pashazadeh Kan, ja Ahmad Ghashghaee. 2023. "Depression Prevalence in Cardiovascular Disease: Global Systematic Review and Meta-Analysis". *BMJ Supportive & Palliative Care* 13(3):281–89. doi:10.1136/spcare-2022-003884.
- Rafii, Michael S., ja Paul S. Aisen. 2025. "Amyloid-Lowering Immunotherapies for Alzheimer Disease: Current Status and Future Directions". *Nature Reviews Neurology* 21(9):490–98. doi:10.1038/s41582-025-01123-5.
- Raison, Charles L., Robin E. Rutherford, Bobbi J. Woolwine, Chen Shuo, Pamela Schettler, Daniel F. Drake, Ebrahim Haroon, ja Andrew H. Miller. 2013. "A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor- α Antagonist Infliximab in Treatment Resistant Depression: Role of Baseline Inflammatory Biomarkers". *JAMA psychiatry* 70(1):31–41. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.4.

- Ramos-Cejudo, Jaime, June K. Corrigan, Chunlei Zheng, Kaitlin N. Swinnerton, Sean R. Jacobson, Jennifer La, Rebecca A. Betensky, Ricardo S. Osorio, Sharon Madanes, Nunzio Pomara, Dan Iosifescu, Mary Brophy, Nhan V. Do, ja Nathanael R. Fillmore. 2024. "Antidepressant Exposure and Long-Term Dementia Risk in a Nationwide Retrospective Study on US Veterans with Midlife Major Depressive Disorder". *Alzheimer's & Dementia* 20(6):4106–14. doi:10.1002/alz.13853.
- Rapp, Michael A., Michal Schnaider-Beeri, Hillel T. Grossman, Mary Sano, Daniel P. Perl, Dushyant P. Purohit, Jack M. Gorman, ja Vahram Haroutunian. 2006. "Increased Hippocampal Plaques and Tangles in Patients With Alzheimer Disease With a Lifetime History of Major Depression". *Archives of General Psychiatry* 63(2):161–67. doi:10.1001/archpsyc.63.2.161.
- Reichenberg, Abraham, Raz Yirmiya, Andreas Schuld, Thomas Kraus, Monika Haack, Abraham Morag, ja Thomas Pollmächer. 2001. "Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans". *Archives of General Psychiatry* 58(5):445–52. doi:10.1001/archpsyc.58.5.445.
- Ren, Fei-Fei, Charles H. Hillman, Wei-Guang Wang, Rwei-Hong Li, Wen-Sheng Zhou, Wen-Ming Liang, Yong Yang, Feng-Tzu Chen, ja Yu-Kai Chang. 2024. "Effects of aerobic exercise on cognitive function in adults with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis". *International Journal of Clinical and Health Psychology* 24(2):100447. doi:10.1016/j.ijchp.2024.100447.
- Rensma, Sytze P., Thomas T. van Sloten, Lenore J. Launer, ja Coen D. A. Stehouwer. 2018. "Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 90:164–73. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.04.003.
- Ricciardiello, Andrea, Jun Z. Teh, Aaron K. F. Lam, Nathaniel S. Marshall, Sharon L. Naismith, ja Angela L. D'Rozario. 2024. "Objective measures of sleep in adults and older adults with and without depression: A systematic review and meta-analysis". *Sleep Medicine* 124:637–48. doi:10.1016/j.sleep.2024.10.011.
- Richards, Erica M., Paolo Zanotti-Fregonara, Masahiro Fujita, Laura Newman, Cristan Farmer, Elizabeth D. Ballard, Rodrigo Machado-Vieira, Peixiong Yuan, Mark J. Niciu, Chul Hyounng Lyoo, Ioline D. Henter, Giacomo Salvatore, Wayne C. Drevets, Hartmuth Kolb, Robert B. Innis, ja Carlos A. Zarate Jr. 2018. "PET Radioligand Binding to Translocator Protein (TSPO) Is Increased in Unmedicated Depressed Subjects". *EJNMMI Research* 8(1):57. doi:10.1186/s13550-018-0401-9.
- Roe, Catherine M., Chengjie Xiong, J. Phillip Miller, ja John C. Morris. 2007. "Education and Alzheimer disease without dementia". *Neurology* 68(3):223–28. doi:10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a.
- Rothe, N., J. Steffen, M. Penz, C. Kirschbaum, ja A. Walther. 2020. "Examination of peripheral basal and reactive cortisol levels in major depressive disorder and the burnout syndrome: A systematic review". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 114:232–70. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.02.024.
- Rybakowski, Janusz K., Andrzej Wykretowicz, Agnieszka Heymann-Szlachcinska, ja Henryk Wysocki. 2006. "Impairment of Endothelial Function in Unipolar and Bipolar Depression". *Biological Psychiatry* 60(8):889–91. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.025.
- Sabia, Séverine, Aline Dugravot, Jean-François Dartigues, Jessica Abell, Alexis Elbaz, Mika Kivimäki, ja Archana Singh-Manoux. 2017. "Physical Activity, Cognitive Decline, and Risk of Dementia: 28 Year Follow-up of Whitehall II Cohort Study". doi:10.1136/bmj.j2709.
- Saczynski, J. S., A. Beiser, S. Seshadri, S. Auerbach, P. A. Wolf, ja R. Au. 2010. "Depressive Symptoms and Risk of Dementia: The Framingham Heart Study". *Neurology* 75(1):35–41. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e62138.
- Sahu, Manoj K., Rajesh K. Dubey, Alka Chandrakar, Mahesh Kumar, ja Mahendra Kumar. 2022. "A systematic review and meta-analysis of serum and plasma cortisol levels in depressed patients versus control". *Indian Journal of Psychiatry* 64(5):440–48. doi:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_561_21.
- Saito, K., J. S. Crowley, S. P. Markey, ja M. P. Heyes. 1993. "A Mechanism for Increased Quinolinic Acid Formation Following Acute Systemic Immune Stimulation". *Journal of Biological Chemistry* 268(21):15496–503. doi:10.1016/S0021-9258(18)82284-0.

Salehi, Iraj, Seyed Mohammad Hosseini, Mohammad Haghghi, Leila Jahangard, Hafez Bajoghli, Markus Gerber, Uwe Pühse, Edith Holsboer-Trachsler, ja Serge Brand. 2016. "Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder". *Journal of Psychiatric Research* 76:1–8. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.01.012.

Salloway, S., T. Gur, T. Berzin, B. Zipser, S. Correia, V. Hovanesian, J. Fallon, V. Kuo-Leblanc, D. Glass, C. Hulette, C. Rosenberg, M. Vitek, ja E. Stopa. 2002. "Effect of APOE genotype on microvascular basement membrane in Alzheimer's disease". *Journal of the Neurological Sciences* 203–204:183–87. doi:10.1016/S0022-510X(02)00288-5.

Salo, Katharina I., Jana Scharfen, Isabelle D. Wilden, Ricarda I. Schubotz, ja Heinz Holling. 2019. "Confining the Concept of Vascular Depression to Late-Onset Depression: A Meta-Analysis of MRI-Defined Hyperintensity Burden in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder". *Frontiers in Psychology* 10. doi:10.3389/fpsyg.2019.01241.

Salvat-Pujol, Neus, Javier Labad, Mikel Urretavizcaya, Aida de Arriba-Arnau, Cinto Segalàs, Eva Real, Alex Ferrer, José M. Crespo, Susana Jiménez-Murcia, Carles Soriano-Mas, José M. Menchón, ja Virginia Soria. 2017. "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: The role of remission status". *Psychoneuroendocrinology* 76:38–48. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.11.007.

Santos, Luís Eduardo, Danielle Beckman, ja Sérgio T. Ferreira. 2016. "Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease". *Brain, Behavior, and Immunity* 55:151–65. doi:10.1016/j.bbi.2015.11.011.

Sapolsky, Rm, H. Uno, Cs Rebert, ja Ce Finch. 1990. "Hippocampal Damage Associated with Prolonged Glucocorticoid Exposure in Primates". *The Journal of Neuroscience* 10(9):2897–2902. doi:10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990.

Saunders, A. M., W. J. Strittmatter, D. Schmechel, P. H. St. George-Hyslop, M. A. Pericak-Vance, S. H. Joo, B. L. Rosi, J. F. Gusella, D. R. Crapper-MacLachlan, M. J. Alberts, C. Hulette, B. Crain, D. Goldgaber, ja A. D. Roses. 1993. "Association of Apolipoprotein E Allele E4 with Late-onset Familial and Sporadic Alzheimer's Disease". *Neurology* 43(8):1467–1467. doi:10.1212/WNL.43.8.1467.

Savitz, Jonathan, Wayne C. Drevets, Brent E. Wurfel, Bart N. Ford, Patrick S. F. Bellgowan, Teresa A. Victor, Jerzy Bodurka, T. Kent Teague, ja Robert Dantzer. 2015. "Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder". *Brain, Behavior, and Immunity* 46:55–59. doi:10.1016/j.bbi.2015.02.007.

Scheltens, Philip, Bart De Strooper, Miia Kivipelto, Henne Holstege, Gael Chételat, Charlotte E. Teunissen, Jeffrey Cummings, ja Wiesje M. van der Flier. 2021. "Alzheimer's disease". *Lancet (London, England)* 397(10284):1577–90. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

Schmaal, L., D. J. Veltman, T. G. M. van Erp, P. G. Sämann, T. Frodl, N. Jahanshad, E. Loehrer, H. Tiemeier, A. Hofman, W. J. Niessen, M. W. Vernooij, M. A. Ikram, K. Wittfeld, H. J. Grabe, A. Block, K. Hegenscheid, H. Völzke, D. Hoehn, M. Czisch, J. Lagopoulos, S. N. Hatton, I. B. Hickie, R. Goya-Maldonado, B. Krämer, O. Gruber, B. Couvy-Duchesne, M. E. Rentería, L. T. Strike, N. T. Mills, G. I. de Zubicaray, K. L. McMahon, S. E. Medland, N. G. Martin, N. A. Gillespie, M. J. Wright, G. B. Hall, G. M. MacQueen, E. M. Frey, A. Carballo, L. S. van Velzen, M. J. van Tol, N. J. van der Wee, I. M. Veer, H. Walter, K. Schnell, E. Schramm, C. Normann, D. Schoepf, C. Konrad, B. Zurowski, T. Nickson, A. M. McIntosh, M. Pappmeyer, H. C. Whalley, J. E. Sussmann, B. R. Godlewska, P. J. Cowen, F. H. Fischer, M. Rose, B. W. J. H. Penninx, P. M. Thompson, ja D. P. Hibar. 2016. "Subcortical Brain Alterations in Major Depressive Disorder: Findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group". *Molecular Psychiatry* 21(6):806–12. doi:10.1038/mp.2015.69.

Schwarcz, Robert, ja Roberto Pellicciari. 2002. "Manipulation of Brain Kynurenines: Glial Targets, Neuronal Effects, and Clinical Opportunities". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 303(1):1–10. doi:10.1124/jpet.102.034439.

Schwarcz, Robert, William O. Whetsell, ja Richard M. Mangano. 1983. "Quinolinic Acid: An Endogenous Metabolite That Produces Axon-Sparing Lesions in Rat Brain". <https://www.science.org/doi/10.1126/science.6849138>.

Semkovska, Maria, Lisa Quinlivan, Tara O'Grady, Rebecca Johnson, Aisling Collins, Jessica O'Connor, Hannah Knittle, Elayne Ahern, ja Taylor Gload. 2019. "Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis". *The Lancet Psychiatry* 6(10):851–61. doi:10.1016/S2215-0366(19)30291-3.

- Sengillo, Jesse D., Ethan A. Winkler, Corey T. Walker, John S. Sullivan, Mahlon Johnson, ja Berislav V. Zlokovic. 2013. "Deficiency in Mural Vascular Cells Coincides with Blood–Brain Barrier Disruption in Alzheimer's Disease". *Brain Pathology* 23(3):303–10. doi:10.1111/bpa.12004.
- Serebruany, Victor L., Raymond F. Suckow, Thomas B. Cooper, Christopher M. O'Connor, Alex I. Malinin, K. Ranga R. Krishnan, Louis T. van Zyl, Vladimir Lekht, Alexander H. Glassman, ja Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial. 2005. "Relationship Between Release of Platelet/Endothelial Biomarkers and Plasma Levels of Sertraline and N-Desmethylsertraline in Acute Coronary Syndrome Patients Receiving SSRI Treatment for Depression". *American Journal of Psychiatry*. doi:10.1176/appi.ajp.162.6.1165.
- Setiawan, Elaine, Sophia Attwells, Alan A. Wilson, Romina Mizrahi, Pablo M. Rusjan, Laura Miler, Cynthia Xu, Sarita Sharma, Stephen Kish, Sylvain Houle, ja Jeffrey H. Meyer. 2018. "Association of Translocator Protein Total Distribution Volume with Duration of Untreated Major Depressive Disorder: A Cross-Sectional Study". *The Lancet Psychiatry* 5(4):339–47. doi:10.1016/S2215-0366(18)30048-8.
- Sheline, Y. I., P. W. Wang, M. H. Gado, J. G. Csernansky, ja M. W. Vannier. 1996. "Hippocampal atrophy in recurrent major depression." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93(9):3908–13. doi:10.1073/pnas.93.9.3908.
- Sheline, Yvette I., Mokhtar H. Gado, ja Helena C. Kraemer. 2003. "Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss". *American Journal of Psychiatry* 160(8):1516–18. doi:10.1176/appi.ajp.160.8.1516.
- Sheline, Yvette I., Milan Sanghavi, Mark A. Mintun, ja Mokhtar H. Gado. 1999. "Depression Duration But Not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression". *Journal of Neuroscience* 19(12):5034–43. doi:10.1523/JNEUROSCI.19-12-05034.1999.
- Shen, Xue-Ning, Li-Dong Niu, Yan-Jiang Wang, Xi-Peng Cao, Qiang Liu, Lan Tan, Can Zhang, ja Jin-Tai Yu. 2019. "Inflammatory Markers in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis and Systematic Review of 170 Studies". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 90(5):590–98. doi:10.1136/jnnp-2018-319148.
- Shibata, Masayoshi, Shinya Yamada, S. Ram Kumar, Miguel Calero, James Bading, Blas Frangione, David M. Holtzman, Carol A. Miller, Dudley K. Strickland, Jorge Ghiso, ja Berislav V. Zlokovic. 2000. "Clearance of Alzheimer's amyloid- β 1-40 peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier". *Journal of Clinical Investigation* 106(12):1489–99. doi:10.1172/JCI10498.
- Shors, Tracey J., George Miesegaes, Anna Beylin, Mingrui Zhao, Tracy Rydel, ja Elizabeth Gould. 2001. "Neurogenesis in the Adult Is Involved in the Formation of Trace Memories". *Nature* 410(6826):372–76. doi:10.1038/35066584.
- Simon, Maria S., Gara Arteaga-Henríguez, Ahmed Fouad Algendy, Timo Siepmann, ja Ben MW Illigens. 2023. "Anti-Inflammatory Treatment Efficacy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Meta-Analyses". *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 19:1–25. doi:10.2147/NDT.S385117.
- Singh, Ben, Hunter Bennett, Aaron Miatke, Dorothea Dumuid, Rachel Curtis, Ty Ferguson, Jacinta Brinsley, Kimberley Szeto, Jasmine M. Petersen, Claire Gough, Emily Eglitis, Catherine Em Simpson, Christina L. Ekegren, Ashleigh E. Smith, Kirk I. Erickson, ja Carol Maher. 2025. "Effectiveness of Exercise for Improving Cognition, Memory and Executive Function: A Systematic Umbrella Review and Meta-Analysis". *British Journal of Sports Medicine* 59(12):866–76. doi:10.1136/bjsports-2024-108589.
- Singh, Ben, Timothy Olds, Rachel Curtis, Dorothea Dumuid, Rosa Virgara, Amanda Watson, Kimberley Szeto, Edward O'Connor, Ty Ferguson, Emily Eglitis, Aaron Miatke, Catherine Em Simpson, ja Carol Maher. 2023. "Effectiveness of Physical Activity Interventions for Improving Depression, Anxiety and Distress: An Overview of Systematic Reviews". *British Journal of Sports Medicine* 57(18):1203–9. doi:10.1136/bjsports-2022-106195.
- Singh, Manish Kumar, Yoonhwa Shin, Songhyun Ju, Sunhee Han, Sung Soo Kim, ja Insug Kang. 2024. "Comprehensive Overview of Alzheimer's Disease: Etiological Insights and Degradation Strategies". *International Journal of Molecular Sciences* 25(13):6901. doi:10.3390/ijms25136901.

- Sinyor, Benjamin, Jocelyn Mineo, ja Christopher Ochner. 2020. "Alzheimer's Disease, Inflammation, and the Role of Antioxidants". *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 4(1):175–83. doi:10.3233/ADR-200171.
- Skoog, Ingmar, Margda Waern, Paul Duberstein, Kaj Blennow, Henrik Zetterberg, Anne Börjesson-Hanson, Svante Östling, Xinxin Guo, Jürgen Kern, Deborah Gustafson, Pia Gudmundsson, Thomas Marlow, ja Silke Kern. 2015. "A 9-Year Prospective Population-Based Study on the Association Between the *APOE*E4* Allele and Late-Life Depression in Sweden". *Biological Psychiatry* 78(10):730–36. doi:10.1016/j.biopsych.2015.01.006.
- de Sousa Fernandes, Matheus Santos, Tayrine Figueira Ordônio, Gabriela Carvalho Jurema Santos, Lucas Eduardo R. Santos, Camila Tenório Calazans, Dayane Aparecida Gomes, ja Tony Meireles Santos. 2020. "Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies". *Neural Plasticity* 2020:8856621. doi:10.1155/2020/8856621.
- Spira, Adam P., Alyssa A. Gamaldo, Yang An, Mark N. Wu, Eleanor M. Simonsick, Murat Bilgel, Yun Zhou, Dean F. Wong, Luigi Ferrucci, ja Susan M. Resnick. 2013. "Self-reported Sleep and β -Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults". *JAMA Neurology* 70(12):1537–43. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4258.
- Sprecher, Kate E., Barbara B. Bendlin, Annie M. Racine, Ozioma C. Okonkwo, Bradley T. Christian, Rebecca L. Kosciak, Mark A. Sager, Sanjay Asthana, Sterling C. Johnson, ja Ruth M. Benca. 2015. "Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults". *Neurobiology of Aging* 36(9):2568–76. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004.
- Sprecher, Kate E., Rebecca L. Kosciak, Cynthia M. Carlsson, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, Ozioma C. Okonkwo, Mark A. Sager, Sanjay Asthana, Sterling C. Johnson, Ruth M. Benca, ja Barbara B. Bendlin. 2017. "Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults". *Neurology* 89(5):445–53. doi:10.1212/WNL.0000000000004171.
- Starkman, Monica N., Bruno Giordani, Stephen S. Gebarski, Stanley Berent, M. Anthony Schork, ja David E. Scheingart. 1999. "Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease". *Biological Psychiatry* 46(12):1595–1602. doi:10.1016/S0006-3223(99)00203-6.
- Steffens, David C., Brenda L. Plassman, Michael J. Helms, Kathleen A. Welsh-Bohmer, Ann M. Saunders, ja John C. S. Breitner. 1997. "A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E ϵ 4 as risk factors for alzheimer's disease". *Biological Psychiatry* 41(8):851–56. doi:10.1016/S0006-3223(96)00247-8.
- Stern, Yaakov, Eider M. Arenaza-Urquijo, David Bartrés-Faz, Sylvie Belleville, Marc Cantilon, Gael Chetelat, Michael Ewers, Nicolai Franzmeier, Gerd Kempermann, William S. Kremen, Ozioma Okonkwo, Nikolaos Scarmeas, Anja Soldan, Chinedu Udeh-Momoh, Michael Valenzuela, Prashanthi Vemuri, ja Eero Vuoksima. 2020. "Whitepaper: Defining and Investigating Cognitive Reserve, Brain Reserve, and Brain Maintenance." *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association* 16(9):1305–11. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219.
- Su, Cen, Kangren Zhao, Haiping Xia, ja Yaoming Xu. 2019. "Peripheral Inflammatory Biomarkers in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Psychogeriatrics* 19(4):300–309. doi:10.1111/psyg.12403.
- Sumsuzzman, Dewan Md., Jeonghyun Choi, Yunho Jin, ja Yonggeun Hong. 2021. "Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 127:459–73. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.04.034.
- Sundman, Mark H., Yilin Liu, Nan-kuei Chen, ja Ying-hui Chou. 2025. "The Glymphatic System as a Therapeutic Target: TMS-Induced Modulation in Older Adults". *Frontiers in Aging Neuroscience* 17. doi:10.3389/fnagi.2025.1597311.
- Svensson, Martina, Gustaf Olsson, Yiyi Yang, Sara Bachiller, Maria Ekemohn, Joakim Ekstrand, ja Tomas Deierborg. 2021. "The Effect of Electroconvulsive Therapy on Neuroinflammation, Behavior and Amyloid Plaques in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease". *Scientific Reports* 11(1):4910. doi:10.1038/s41598-021-83998-0.

- Tang, Huilin, C. Elizabeth Shaaban, Steven T. DeKosky, Glenn E. Smith, Xia Hu, Michael Jaffee, Ramzi G. Salloum, Jiang Bian, ja Jingchuan Guo. 2024. "Association of Education Attainment, Smoking Status, and Alcohol Use Disorder with Dementia Risk in Older Adults: A Longitudinal Observational Study". *Alzheimer's Research & Therapy* 16(1):206. doi:10.1186/s13195-024-01569-7.
- Taylor, W. D., H. J. Aizenstein, ja G. S. Alexopoulos. 2013. "The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression." *Molecular Psychiatry* 18(9):963–74. doi:10.1038/mp.2013.20.
- Taylor, Warren D., Brian D. Boyd, Damian Elson, Patricia Andrews, Kimberly Albert, Jennifer Vega, Paul A. Newhouse, Neil D. Woodward, Hakmook Kang, ja Sepideh Shokouhi. 2021. "Preliminary Evidence That Cortical Amyloid Burden Predicts Poor Response to Antidepressant Medication Treatment in Cognitively Intact Individuals With Late-Life Depression". *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 29(5):448–57. doi:10.1016/j.jagp.2020.09.019.
- Thakur, Sujata, Rishika Dhapola, Phulen Sarma, Bikash Medhi, ja Dibbanti HariKrishna Reddy. 2023. "Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics". *Inflammation* 46(1):1–17. doi:10.1007/s10753-022-01721-1.
- Tijssen, Dick H. J., Rosa Maria Bruno, Anke C. C. M. Van Mil, Sophie M. Holder, Francesco Faita, Arno Greyling, Peter L. Zock, Stefano Taddei, John E. Deanfield, Thomas Luscher, Daniel J. Green, ja Lorenzo Ghiadoni. 2019. "Expert Consensus and Evidence-Based Recommendations for the Assessment of Flow-Mediated Dilatation in Humans". *European Heart Journal* 40(30):2534–47. doi:10.1093/eurheartj/ehz350.
- Tian, Yueqin, Qiuping Ye, Jia Qiao, Lian Wang, Yong Dai, Hongmei Wen, ja Zulin Dou. 2024. "A Causal Relationship between Panic Disorder and Risk of Alzheimer Disease: A Two-Sample Mendelian Randomization Analysis". *BMC Psychiatry* 24(1):178. doi:10.1186/s12888-024-05624-3.
- Toledo, Jon B., Steven E. Arnold, Kevin Raible, Johannes Brettschneider, Sharon X. Xie, Murray Grossman, Sarah E. Monsell, Walter A. Kukull, ja John Q. Trojanowski. 2013. "Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre". *Brain* 136(9):2697–2706. doi:10.1093/brain/awt188.
- Tucker, Matthew A., Yasutaka Hirota, Erin J. Wamsley, Hiuyan Lau, Annie Chaklader, ja William Fishbein. 2006. "A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory". *Neurobiology of Learning and Memory* 86(2):241–47. doi:10.1016/j.nlm.2006.03.005.
- Twait, Emma L., Jen-Hao Wu, Maria Kamarioti, Maartje Basten, Wiesje M. van der Flier, Lotte Gerritsen, ja Mirjam I. Geerlings. 2024. "Association of Amyloid-Beta with Depression or Depressive Symptoms in Older Adults without Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Translational Psychiatry* 14(1):1–12. doi:10.1038/s41398-024-02739-9.
- Vande Casteele, Thomas, Maarten Laroy, Margot Van Cauwenberge, Greet Vanderlinden, Kristof Vansteelandt, Michel Koole, Patrick Dupont, Maarten Van Den Bossche, Jan Van den Stock, Filip Bouckaert, Koen Van Laere, Louise Emsell, ja Mathieu Vandenbulcke. 2025. "Late Life Depression is Not Associated With Alzheimer-Type Tau: Preliminary Evidence From a Next-Generation Tau Ligand PET-MR Study". *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 33(1):47–62. doi:10.1016/j.jagp.2024.07.005.
- Veen, Gerthe, Roel H. DeRijk, Erik J. Giltay, Irene M. van Vliet, Johannes van Pelt, ja Frans G. Zitman. 2009. "The influence of psychiatric comorbidity on the dexamethasone/CRH test in major depression". *European Neuropsychopharmacology* 19(6):409–15. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.02.007.
- Vergheze, Philip B., Joseph M. Castellano, ja David M. Holtzman. 2011. "Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders". *The Lancet Neurology* 10(3):241–52. doi:10.1016/S1474-4422(10)70325-2.
- Videbech, Poul, ja Barbara Ravnkilde. 2004. "Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies." *The American Journal of Psychiatry* 161(11):1957–66. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.1957.
- Vidoni, Eric D., Jill K. Morris, Amber Watts, Mark Perry, Jon Clutton, Angela Van Sciver, Ashwini S. Kamat, Jonathan Mahnken, Suzanne L. Hunt, Ryan Townley, Robyn Honea, Ashley R. Shaw, David K. Johnson, James Vacek, ja Jeffrey

M. Burns. 2021. "Effect of Aerobic Exercise on Amyloid Accumulation in Preclinical Alzheimer's: A 1-Year Randomized Controlled Trial". *PLOS ONE* 16(1):e0244893. doi:10.1371/journal.pone.0244893.

Vreeburg, Sophie A., Witte J. G. Hoogendijk, Johannes van Pelt, Roel H. Derijk, Jolanda C. M. Verhagen, Richard van Dyck, Johannes H. Smit, Frans G. Zitman, ja Brenda W. J. H. Penninx. 2009. "Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity: Results from a Large Cohort Study". *Archives of General Psychiatry* 66(6):617–26. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.50.

Vrshek-Schallhorn, S., L. D. Doane, S. Mineka, R. E. Zinbarg, M. G. Craske, ja E. K. Adam. 2013. "The Cortisol Awakening Response Predicts Major Depression: Predictive Stability over a 4-Year Follow-up and Effect of Depression History". *Psychological Medicine* 43(3):483–93. doi:10.1017/S0033291712001213.

Waclawovsky, Aline J., Edineia de Brito, Lee Smith, Davy Vancampfort, Antônio M. V. da Silva, ja Felipe B. Schuch. 2021. "Endothelial dysfunction in people with depressive disorders: A systematic review and meta-analysis". *Journal of Psychiatric Research* 141:152–59. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.06.045.

Wallensten, Johanna, Gunnar Ljunggren, Anna Nager, Caroline Wachtler, Nenad Bogdanovic, Predrag Petrovic, ja Axel C. Carlsson. 2023. "Stress, Depression, and Risk of Dementia - a Cohort Study in the Total Population between 18 and 65 Years Old in Region Stockholm". *Alzheimer's Research & Therapy* 15(1):161. doi:10.1186/s13195-023-01308-4.

Wang, Shichan, Xiaoting Zheng, Jingxuan Huang, Jiyong Liu, Chunyu Li, ja Huifang Shang. 2024. "Sleep Characteristics and Risk of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies". *Journal of Neurology* 271(7):3782–93. doi:10.1007/s00415-024-12380-7.

Wardlaw, Joanna M., Eric E. Smith, Geert J. Biessels, Charlotte Cordonnier, Franz Fazekas, Richard Frayne, Richard I. Lindley, John T. O'Brien, Frederik Barkhof, Oscar R. Benavente, Sandra E. Black, Carol Brayne, Monique Breteler, Hugues Chabriat, Charles DeCarli, Frank-Erik de Leeuw, Fergus Doubal, Marco Duering, Nick C. Fox, Steven Greenberg, Vladimir Hachinski, Ingo Kilimann, Vincent Mok, Robert van Oostenbrugge, Leonardo Pantoni, Oliver Speck, Blossom C. M. Stephan, Stefan Teipel, Anand Viswanathan, David Werring, Christopher Chen, Colin Smith, Mark van Buchem, Bo Norrving, Philip B. Gorelick, ja Martin Dichgans. 2013. "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration". *The Lancet Neurology* 12(8):822–38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

Wen, Junhao, Cynthia H. Y. Fu, Duygu Tosun, Yogasudha Veturi, Zhijian Yang, Ahmed Abdulkadir, Elizabeth Mamourian, Dhivya Srinivasan, Ioanna Skampardoni, Ashish Singh, Hema Nawani, Jingxuan Bao, Guray Erus, Haochang Shou, Mohamad Habes, Jimit Doshi, Erdem Varol, R. Scott Mackin, Aristeidis Sotiras, Yong Fan, Andrew J. Saykin, Yvette I. Sheline, Li Shen, Marylyn D. Ritchie, David A. Wolk, Marilyn Albert, Susan M. Resnick, ja Christos Davatzikos. 2022. "Characterizing Heterogeneity in Neuroimaging, Cognition, Clinical Symptoms, and Genetics Among Patients With Late-Life Depression." *JAMA Psychiatry* 79(5):464–74. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0020.

Wichers, M. C., G. H. Koek, G. Robaey, R. Verkerk, S. Scharpé, ja M. Maes. 2005. "IDO and Interferon- α -Induced Depressive Symptoms: A Shift in Hypothesis from Tryptophan Depletion to Neurotoxicity". *Molecular Psychiatry* 10(6):538–44. doi:10.1038/sj.mp.4001600.

Winer, Joseph R., Allison Morehouse, Laura Fenton, Theresa M. Harrison, Lylia Ayangma, Mark Reed, Samika Kumar, Suzanne L. Baker, William J. Jagust, ja Matthew P. Walker. 2021. "Tau and β -Amyloid Burden Predict Actigraphy-Measured and Self-Reported Impairment and Misperception of Human Sleep". *Journal of Neuroscience* 41(36):7687–96. doi:10.1523/JNEUROSCI.0353-21.2021.

Wingo, Thomas S., Ekaterina S. Gerasimov, Se Min Canon, James J. Lah, Allan I. Levey, ja Aliza P. Wingo. 2023. "Alzheimer's Disease Genetic Burden Is Associated with Mid-Life Depression among Persons with Normal Cognition". *Alzheimer's & Dementia* 19(3):868–74. doi:10.1002/alz.12716.

Wu, Chieh-Chen, Mao-Hung Liao, Chun-Hsien Su, Tahmina Nasrin Poly, ja Ming-Chin Lin. 2023. "Benzodiazepine Use and the Risk of Dementia in the Elderly Population: An Umbrella Review of Meta-Analyses". *Journal of Personalized Medicine* 13(10):1485. doi:10.3390/jpm13101485.

- Wu, Kuan-Yi, Ing-Tsung Hsiao, Cheng-Sheng Chen, Chia-Hsiang Chen, Chia-Ju Hsieh, Yau-Yau Wai, Chee-Jen Chang, Hsiao-Jung Tseng, Tzue-Chen Yen, Chia-Yih Liu, ja Kun-Ju Lin. 2014. "Increased Brain Amyloid Deposition in Patients with a Lifetime History of Major Depression: Evidenced on 18F-Florbetapir (AV-45/Amyvid) Positron Emission Tomography". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41(4):714–22. doi:10.1007/s00259-013-2627-0.
- Wu, Peng-Fei, Hui Lu, Xiaoting Zhou, Xuchen Liang, Ruizhuo Li, Wan Zhang, Danyang Li, ja Kun Xia. 2021. "Assessment of causal effects of physical activity on neurodegenerative diseases: A Mendelian randomization study". *Journal of Sport and Health Science* 10(4):454–61. doi:10.1016/j.jshs.2021.01.008.
- Wu, Qi, Jupeng Zhang, Peng Lei, Xiqi Zhu, ja Changhui Huang. 2025. "Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease Are Associated with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Frontiers in Aging Neuroscience* 17:1498636. doi:10.3389/fnagi.2025.1498636.
- Wu, T. T., Y. L. Zou, K. D. Xu, X. R. Jiang, M. M. Zhou, S. B. Zhang, ja C. H. Song. 2023. "Insomnia and Multiple Health Outcomes: Umbrella Review of Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies." *Public Health* 215:66–74. doi:10.1016/j.puhe.2022.11.021.
- Xu, Shu-xian, Xin-hui Xie, Lihua Yao, Wei Wang, Honghan Zhang, Mian-mian Chen, Siqi Sun, Zhao-wen Nie, Corina Nagy, ja Zhongchun Liu. 2023. "Human in Vivo Evidence of Reduced Astrocyte Activation and Neuroinflammation in Patients with Treatment-Resistant Depression Following Electroconvulsive Therapy". *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 77(12):653–64. doi:10.1111/pcn.13596.
- Xu, Wei, Lan Tan, Hui-Fu Wang, Meng-Shan Tan, Lin Tan, Jie-Qiong Li, Qing-Fei Zhao, ja Jin-Tai Yu. 2016. "Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies". *Molecular Neurobiology* 53(5):3113–23. doi:10.1007/s12035-015-9211-5.
- Xu, Xin, Qian Zhou, Fei Wen, ja Mingzhe Yang. 2024. "Meta-Analysis of Brain Volumetric Abnormalities in Patients with Remitted Major Depressive Disorder". *Depression and Anxiety* 2024:6633510. doi:10.1155/2024/6633510.
- Yang, Cheng-Chang, Ko-Yen Huang, Jung-Lung Hsu, Chaur-Jong Hu, Yueh-Hsun Lu, ja Yi-Chun Kuan. 2025. "Effects of Intermittent Theta-Burst Stimulation on Cognition and Glymphatic System Activity in Mild Cognitive Impairment and Very Mild Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial". *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 22(1):195. doi:10.1186/s12984-025-01738-1.
- Yang, Liu, Yue-Ting Deng, Yue Leng, Ya-Nan Ou, Yu-Zhu Li, Shi-Dong Chen, Xiao-Yu He, Bang-Sheng Wu, Shu-Yi Huang, Ya-Ru Zhang, Kevin Kuo, Wei Feng, Qiang Dong, Jian-Feng Feng, John Suckling, A. David Smith, Fei Li, Wei Cheng, ja Jin-Tai Yu. 2023. "Depression, Depression Treatments, and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 354,313 Participants". *Biological Psychiatry* 93(9):802–9. doi:10.1016/j.biopsych.2022.08.026.
- Yang, Ludan, Chongyun Wu, Yong Li, Yan Dong, Celeste Yin-Chieh Wu, Reggie Hui-Chao Lee, Darrell W. Brann, Hung Wen Lin, ja Quanguang Zhang. 2022. "Long-Term Exercise Pre-Training Attenuates Alzheimer's Disease-Related Pathology in a Transgenic Rat Model of Alzheimer's Disease". *GeroScience* 44(3):1457–77. doi:10.1007/s11357-022-00534-2.
- Yang, Wenzhe, Jiao Wang, Abigail Dove, Yonghua Yang, Xiuying Qi, Marc Guitart-Masip, Goran Papenberg, ja Weili Xu. 2024. "Influence of Cognitive Reserve on Risk of Depression and Subsequent Dementia: A Large Community-Based Longitudinal Study". *European Psychiatry* 67(1):e45. doi:10.1192/j.eurpsy.2024.1762.
- Ünal, Gülin Özdamar, Gamze Erkılınc, Kuyaş Hekimler Öztürk, Duygu Kumbul Doguç, ja Özlem Özmen. 2023. "The Beneficial Effects of Vortioxetine on BDNF, CREB, S100B, β Amyloid, and Glutamate NR2b Receptors in Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression". *Psychopharmacology* 240(12):2499–2513. doi:10.1007/s00213-023-06445-0.
- Yu, Jin-Tai, Wei Xu, Chen-Chen Tan, Sandrine Andrieu, John Suckling, Evangelos Evangelou, An Pan, Can Zhang, Jianping Jia, Lei Feng, Ee-Heok Kua, Yan-Jiang Wang, Hui-Fu Wang, Meng-Shan Tan, Jie-Qiong Li, Xiao-He Hou, Yu Wan, Lin Tan, Vincent Mok, Lan Tan, Qiang Dong, Jacques Touchon, Serge Gauthier, Paul S. Aisen, ja Bruno Vellas. 2020. "Evidence-Based Prevention of Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of 243

Observational Prospective Studies and 153 Randomised Controlled Trials". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 91(11):1201–9. doi:10.1136/jnnp-2019-321913.

Zalsman, Gil, Dov Aizenberg, Mayanit Sigler, Eitan Nahshony, Leon Karp, ja Abraham Weizman. 2000. "Increased Risk for Dementia in Elderly Psychiatric Inpatients with Late-Onset Major Depression". *The Journal of Nervous and Mental Disease* 188(4):242. doi:10.1097/00005053-200004000-00010.

Zhang, Lingling, Kuan Hu, Tuo Shao, Lu Hou, Shaojuan Zhang, Weijian Ye, Lee Josephson, Jeffrey H. Meyer, Ming-Rong Zhang, Neil Vasdev, Jinghao Wang, Hao Xu, Lu Wang, ja Steven H. Liang. 2021. "Recent Developments on PET Radiotracers for TSPO and Their Applications in Neuroimaging". *Acta Pharmaceutica Sinica B* 11(2):373–93. doi:10.1016/j.apsb.2020.08.006.

Zhang, Ye, Rong Ren, Linghui Yang, Haipeng Zhang, Yuan Shi, Hamid R. Okhravi, Michael V. Vitiello, Larry D. Sanford, ja Xiangdong Tang. 2022. "Sleep in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Polysomnographic Findings". *Translational Psychiatry* 12(1):1–12. doi:10.1038/s41398-022-01897-y.

Zhao, Dong-Fang, Yi-Zhu Zhang, Xue Sun, Chun-Yan Su, ja Li-Qiang Zhang. 2024. "Association between Obstructive Sleep Apnea Severity and Depression Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis". *Sleep and Breathing* 28(5):2175–85. doi:10.1007/s11325-024-03083-4.

Zhao, Qin, Hongyu Xiang, Yan Cai, Steven Siyao Meng, Yunyang Zhang, ja Peiyuan Qiu. 2022. "Systematic Evaluation of the Associations between Mental Disorders and Dementia: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses." *Journal of Affective Disorders* 307:301–9. doi:10.1016/j.jad.2022.03.010.

Zhou, Shuai, Qiong Wang, Jingya Zhang, Qing Wang, Fangfang Hou, Xiao Han, Shilian Hu, Guodong Shen, ja Yan Zhang. 2022. "Depressive Symptoms and Cognitive Decline Among Chinese Rural Elderly Individuals: A Longitudinal Study With 2-Year Follow-Up." *Frontiers in Public Health* 10:939150. doi:10.3389/fpubh.2022.939150.

Zhu, Haoning, Huitong Ni, Qiuling Yang, Jiaqi Ni, Jianguang Ji, Shu Yang, ja Fu Peng. 2025. "Evaluating the Bidirectional Causal Effects of Alzheimer's Disease Across Multiple Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mendelian Randomization Studies". *International Journal of Molecular Sciences* 26(8). doi:10.3390/ijms26083589.

Zilkens, Renate R., David G. Bruce, Janine Duke, Katrina Spilsbury, ja James B. Semmens. 2014. "Severe Psychiatric Disorders in Mid-Life and Risk of Dementia in Late- Life (Age 65-84 Years): A Population Based Case-Control Study". *Current Alzheimer Research* 11(7):681–93. doi:10.2174/1567205011666140812115004.

Zipser, B. D., C. E. Johanson, L. Gonzalez, T. M. Berzin, R. Tavares, C. M. Hulette, M. P. Vitek, V. Hovanesian, ja E. G. Stopa. 2007. "Microvascular injury and blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease". *Neurobiology of Aging* 28(7):977–86. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.016.

Zobel, Astrid W., Thomas Nickel, Annette Sonntag, Manfred Uhr, Florian Holsboer, ja Marcus Ising. 2001. "Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study". *Journal of Psychiatric Research* 35(2):83–94. doi:10.1016/S0022-3956(01)00013-9.

Zuin, Marco, Loris Roncon, Angela Passaro, Carlo Cervellati, ja Giovanni Zuliani. 2021. "Metabolic syndrome and the risk of late onset Alzheimer's disease: An updated review and meta-analysis". *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 31(8):2244–52. doi:10.1016/j.numecd.2021.03.020.