

21. Depresjon

Forfattere

Bengt Kjellman, *docent i psykiatri, legitimerad läkare*

Egil W Martinsen, *professor dr. med, Aker universitetssykehus, Universitetet i Oslo*

Jill Taube, *legitimerad läkare, specialist i psykiatri, Centrum för allmän medicin (CEFAM), Karolinska Institutet, Huddinge*

Eva Andersson, *dr. med, legitimerad läkare, lektor, Gymnastik- och idrottshögskolan, Stockholm*

Sammendrag

Fysisk aktivitet har positiv effekt ved depresjon både for å hindre depresjonsepisoder og for å behandle dem, så vel akutt som på lengre sikt. Det er en fordel at den fysiske treningen skjer parallelt med vanlig behandling med medisiner og samtale. Selv om mange studier har metodiske begrensninger, og det fremdeles er få langtidsstudier, har fysisk trening ved lett og moderat depresjon klart vitenskapelig støtte som behandling av depressive episoder og for å redusere risikoen for tilbakefall. Det er dokumentert en forebyggende effekt ved epidemiologiske studier og ved langtidsstudier med oppfølging på opptil ti år. Andre helseeffekter av fysisk aktivitet er også viktige, fordi depresjon ofte forekommer hos mennesker som også har somatiske sykdommer. Fysisk aktivitet representerer en stor gevinst både for den enkelte og for samfunnet.

Definisjon

Depresjonssykdom er vanlig, og forekomsten øker. Livstidsprevalensen varierer mellom 6 og 20 prosent i forskjellige land i forskjellige studier. En norsk studie som ble publisert av Kringlen og medarbeidere i 2001, fant en livstidsprevalens på 17,8 prosent (1). I år 2000 rangerte WHO depresjonssykdom som det fjerde største helseproblemet i verden. Det er betydelig forskjell mellom kjønnene siden

depresjon hos kvinner er den fjerde største årsaken til total sykdomsbyrde, mens den hos menn først kommer på sjuende plass (2).

Diagnostiske kriterier

Depresjon regnes diagnostisk til gruppen av psykiske sykdommer som betegnes som affektive lidelser (stemningslidelser), og deles i to hovedgrupper. De unipolare affektive lidelsene omfatter de som bare har depresjonsepisoder, mens en ved bipolare affektive lidelser kan se både depresjonsepisoder og hypomane/maniske episoder. Bipolar sykdom er sjelden sammenliknet med unipolar og blir ikke behandlet i dette kapittelet. Det er en generell mangel på forskning når det gjelder fysisk aktivitet og bipolar sykdom. Dystymi er en lettere form for depresjon, men tilstanden er ofte langvarig, minst to år, og blir heller ikke omtalt i dette kapittelet.

Depresjon er en sykdom som i stor grad forekommer sammen med andre psykiatriske sykdommer/lidelser, særlig angstlidelsene, men også sammen med kroppslige sykdommer, der hjerte-karsykdommer dominerer.

Ifølge DSM-IV, et diagnostisk system som brukes over hele verden, karakteriseres *egentlig depresjon* av følgende kriterier:

A: Minst fem av de følgende symptomene har forekommet i den samme toukersperioden. Dette har medført en endring fra tidligere funksjonsnivå. Minst ett av symptomene 1) nedstemthet eller 2) redusert interesse må foreligge.

1. Nedstemthet mesteparten av dagen så å si daglig, noe som bekreftes enten av personen selv (føler seg for eksempel trist eller tom) eller av andre (ser for eksempel ut som om de skal gråte).
2. Klart redusert interesse for eller mindre glede av alle eller nesten alle aktiviteter mesteparten av dagen, noe som bekreftes enten av personen selv eller av andre.
3. Betydelig vektreduksjon (uten å slanke seg med hensikt) eller vektøkning (for eksempel fem prosents vektendring på en måned), eller mindre eller økt appetitt nesten daglig.
4. Søvnforstyrrelser (for lite eller for mye søvn nesten hver natt).
5. Psykomotorisk agitasjon eller hemning så godt som daglig (som kan observeres av omgivelsene, og som ikke bare er en subjektiv opplevelse av rastløshet eller treghet).
6. Følelse av svakhet eller mangel på energi så godt som daglig.
7. Følelse av verdiløshet eller overdreven eller uberettiget skyldfølelse (som kan ha karakter av vrangforestillinger) nesten daglig (ikke bare selvbebreidelser eller skyldfølelse over å være syk).
8. Redusert tanke- eller konsentrasjonsevne eller ubesluttsomhet så godt som daglig (noe som bekreftes enten av personen selv eller av andre).
9. Tilbakevendende tanker om døden (ikke bare frykt for å dø), tilbakevendende selvmordstanker uten noen spesiell plan, eller allerede foretatt planlegging av selvmord.

Symptomene kan ikke forklares bedre ved hjelp av andre psykiatriske sykdomstilstander/lidelser og skal forårsake klinisk signifikant lidelse eller forverret funksjon på jobben, sosialt eller i andre viktige henseender.

Diagnostisk framgangsmåte

DSM-IV og ICD-10 med svært like kriterier brukes ved diagnostikk i Norge. Diagnosen bygger på disse kriteriene, som er deskriptive. Vurderingsskalaer brukes hovedsakelig for å måle depresjonsdybden. Det finnes ingen biologisk markør for å påvise sykdommen.

Årsak og risikofaktorer

Det finnes ingen enkelt årsakssammenheng, og det er ingen spesielt klar genetisk disposisjon. En modell som ofte brukes, er stress- og sårbarhetsmodellen. Negativt stress, slik som tapsopplevelser, kan utløse depresjon, men den individuelle sårbarheten er vekslende. Risikofaktorer som kan gi økt sårbarhet, er for eksempel separasjoner i barndommen, psykiske traumer, krenkelsers og en rekke somatiske faktorer. Tap av ulike slag er vanlig som utløsende faktor. I studier som omtales senere, vises det hvordan levevaner, for eksempel fysisk inaktivitet, påvirker situasjonen.

Patofysiologi

Det mangler en enhetlig patofysiologi. Iblant finner man en patologisk økning av aktiviteten i aksens hypotalamus – hypofyse – binyrebark ved pågående depresjon, som tegn på stress. Det pleier å skje en normalisering når pasienten er i ferd med å bli frisk igjen. Siden antidepressive medisiner gir forbedret funksjon av signalstoffer som serotonin, noradrenalin og dopamin, går én teori ut på at depresjon forårsakes av forstyrrelse i disse systemene. Ny forskning har vist celledød i noen deler av hjernen, spesielt hippocampus, ved depresjon.

Hva fører sykdommen til?

Depresjon resulterer i mye lidelse for den som rammes og for de nærmeste. Det fører også til nedsatt funksjonsnivå både i arbeidsliv og sosialt. Depresjon er en dominerende diagnose når det gjelder sykemeldinger og utbetaling av sykepenger for psykisk sykdom, og det er den viktigste årsaken til fullbyrdet selvmord.

Behandlingsprinsipper

Farmakologisk behandling med moderne antidepressive legemidler og flere psykoterapiformer, som kognitiv og interpersonlig terapi, har godt dokumentert effekt. Antidepressive legemidler og behandling med litium brukes også for å hindre tilbakefall. Behandlingen har ikke alltid den ønskede effekt, og det kan da være aktuelt å kombinere forskjellige legemidler med psykologisk behandling og i vanskelige tilfelle benytte elektrokonvulsiv behandling. Lysterapi ved vinterdepresjon

er utbredt i Sverige og Norge, men det er delte meninger om det er vitenskape-
lig grunnlag for å si at dette har effekt. Ikke-spesifikke behandlingsalternativer,
slik som psykososial støtte og rehabiliteringstiltak, er ofte like nødvendig som ved
andre sykdommer.

Effekter av fysisk aktivitet

Akutte effekter

Allerede i 1905 ble den første rapporten publisert, der Franz og Hamilton beskrev
hvordan moderat fysisk aktivitet medførte betydelig forbedring mentalt, kropps-
lig og emosjonelt hos to pasienter med dyp depresjon (3). I 1984 viste McCann og
Holmes (4) at løpetrening hadde signifikant bedre effekt enn avslapning og ingen
behandling for en gruppe studenter med lett til moderat grad av depresjon. Noe
senere på 1980-tallet publiserte Martinsen og medarbeidere ved Modum Bad vik-
tige resultater der de blant annet fant at deprimerte pasienter som var innlagt på
sykehus, hadde signifikant bedre effekt av fysisk trening tre ganger per uke i ni
uker enn arbeidsterapi i en tilsvarende periode (5, 6).

I de siste årene har det kommet flere viktige studier, som bekrefter tidligere funn
om positiv effekt av fysisk trening ved depresjon. I 1999 kom Blumenthal og med-
arbeidere med en studie der 156 pasienter i alderen 50 til 77 år var tilfeldig fordelt
i tre behandlingsgrupper. Forsøket varte i fire måneder. Gruppe 1 ble behandlet
med sertralin (Zoloft) 50–200 mg per dag. Den andre gruppen hadde fysisk tren-
ing i form av spaserturer og jogging i 30 minutter tre ganger i uken. Den tredje
gruppen fikk både sertralin og fysisk trening. Det ble ikke funnet noen signifikant
forskjell i behandlingseffekt mellom de tre gruppene, og alle hadde god effekt av
behandlingen (7).

I 2005 publiserte Dunn og medarbeidere en lenge etterspurt dose respons stu-
die (8). Ved loddrekning ble 80 pasienter fordelt på én av fire grupper. Gruppe
1 hadde trening med energiforbruk på 7 kcal/kg kroppsvekt/uke tre ganger per
uke, gruppe 2 med energiforbruk på 7 kcal/kg kroppsvekt/uke fem ganger per
uke, gruppe 3 med 17,5 kcal/kg kroppsvekt/uke tre ganger per uke, gruppe 4 med
17,5 kcal/kg kroppsvekt fem ganger per uke og gruppe 5 hadde tøyningsøvelser og
avslapning tre ganger per uke som placebo. Gruppe 3 og 4 hadde den treningsin-
tensiteten som pleier å være angitt i anbefalinger fra folkehelsen, mens gruppe 1 og
2 fikk lavintensitetsbehandling. Behandlingen varte i tolv uker.

Man fant at depresjonsskår minket med 47 prosent i gruppe 3 og 4, med bare
med 30 prosent i gruppe 1 og 2 samt 29 prosent i gruppe 5. Konklusjonen ble at
den mosjonsintensiteten som pleier å bli anbefalt, hadde klar terapeutisk effekt
ved depresjon med mild til moderat grad, mens lavere intensitet var likeverdig med
placebo (8). I 2006 publiserte Trivedi og medarbeidere en artikkel der 17 pasienter
som ikke hadde blitt friske med antidepressiv medisiner, hadde deltatt i fysisk
trening i tolv uker, mens de fortsatte med uforandret medisiner. Pasientene som

var med på studien, fikk en tydelig positiv effekt på depresjon (9). Denne pilotstudien viser at det er mulig å bruke fysisk trening for å øke effekten av antidepressiv medisinering ved depresjon. Samme år viste Knubben og medarbeidere i en randomisert, kontrollert studie at relativ hard jogging i 10 dager med en hjertefrekvens på opptil 80 prosent av den maksimale, ga signifikant bedre terapeutisk effekt enn placebo (uttøyning og avslapning) hos en gruppe inneliggende pasienter med moderat til dyp depresjon (10).

Langtidseffekter

Babyak og medarbeidere fulgte opp pasientene i studien til Blumenthal og medarbeidere etter ytterligere seks måneder, og fant at de som hadde deltatt i fysisk trening hadde signifikant mindre risiko for tilbakefall enn de som hadde fått sertralin. De som trente, var også i signifikant større utstrekning tilbake i full virksomhet ti måneder etter studiestart (11).

Det finnes også flere studier med lengre oppfølgingstider. Tre nylig publiserte prospektive studier viser at det er sammenheng mellom fysisk aktivitet og depresjon. Harris og medarbeidere fulgte 424 deprimerede pasienter i en tiårsperiode. De fant at mer fysisk aktivitet var assosiert med mindre depressivitet og motvirket effekten av kroppslige sykdommer og negative stressfaktorer på de depressive symptomene (12).

Metaanalyser

En metaanalyse fra 1998 av Craft og Landers omfattet 37 artikler. De fant at fysisk trening var bedre enn ingen behandling ved depresjon. Det var ingen forskjell mellom ulike typer trening. Derimot var effekten bedre hvis behandlingen pågikk i mer enn ni uker. Det var best effekt ved moderat til alvorlig depresjon (13). I en metaanalyse som ble publisert i 2001 fant Lawlor og Hopker 14 studier som var så metodisk gode at de kunne tas med, men ifølge forfatterne hadde alle sammen metodiske svakheter. Sammenlagt fant de likevel en effektstørrelse på 1,1, noe som er tilfredsstillende. Konklusjonen ble imidlertid at det ikke var mulig å si sikkert at fysisk trening har antidepressiv effekt (14). I en artikkel fra samme år gjennomgår Dunn og medarbeidere 18 studier. I åtte av disse ble depresjonssymptomene redusert med 50 prosent i den akutte fasen. Sju studier med oppfølgingstid på mellom 3 og 21 måneder viste at effekten vedvarte ved fortsatt trening. Også disse forfatterne påpeker metodebegrensninger, og etterlyser en kontrollert dose respons studie, som de siden selv har utført (se over) (15).

Metaanalyser gir mulighet til å trekke konklusjoner fra en større gruppe pasienter enn tilfellet er med enkeltstudier. Hvis man stiller svært strenge krav til kvaliteten på studiene som skal inngå, er ulempen at man kan gå glipp av nyttig informasjon fra mindre, godt gjennomførte studier.

Epidemiologiske studier

Allerede i 1988 gikk Stephens gjennom data fra Canada og USA og fant at en stor

grad av fysisk aktivitet korrelerte med liten grad av angst- og depresjonssymptomer (16). I en tysk befolkningsgruppe fant Weyerer at de som sa de ikke drev noen fysisk aktivitet, hadde over tre ganger så stor risiko for å utvikle moderat til alvorlig depresjon som de fysisk aktive (17). Tre finske studier fant også liknende resultater (18, 19, 20). Pfaffenberger og medarbeideres studie fra 1994 er godt kjent. De fulgte opp Harvard-studenter i en periode på 23–27 år retrospektivt, og sammenliknet oppgitt fysisk aktivitet og trening med sykkelighet i depresjon. Konklusjonen ble at de som drev regelmessig fysisk trening, hadde mindre risiko for å bli syke av depresjon. Effekten var klart doseavhengig (21). Det finnes også studier som ikke viser noen sammenheng mellom fysisk aktivitet og redusert depressivitet. En slik studie ble publisert av Cooper-Patrick og medarbeidere med 15 års oppfølging (22).

Wiles og medarbeidere viste i 2007 i en rapport fra Caerphilly-studien i Wales at det er en sammenheng mellom høy grad av fysisk aktivitet på fritiden og på jobben og redusert forekomst av psykisk sykkelighet (hovedsakelig depresjon og angst) ved en femårsoppfølging, men ikke etter ti år (23). I en interessant studie fra Japan av Yoshiuchi og medarbeidere målte man fysisk aktivitet med akselerometer og skritteller i ett år hos 184 individer i alderen 65–85 år. Man fant en signifikant negativ sammenheng mellom fysisk aktivitet og depressivitet (24).

Det er åpenbare svakheter ved denne type studier både når det gjelder validiteten av opplysningene og årsakssammenhengen, spesielt ved tverrsnittstudier. Er det den fysiske inaktiviteten som fører til depressivitet, eller er det depresjonen som fører til inaktivitet? Det kan også være en tredje faktor som forklarer sammenhengen. I longitudinelle studier følges en populasjon over tid. Her kan man ta utgangspunkt i friske personer, identifisere de som blir syke, og se om det er sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og sykdomstendens. I slike studier er årsakssammenhengen tydeligere. En svakhet med disse studiene er imidlertid utvalgsfaktoren. Det kan være slik at de som er fysisk aktive, er mer ressurssterke, og at de ville klare seg best uansett om de var fysisk aktive eller ikke. For å kontrollere denne faktoren må det gjennomføres randomiserte, kontrollerte intervensjonsstudier.

Rimelige hypoteser om virkningsmekanismer

Fysisk aktivitet betyr endring av atferd, en atferdsmodifikasjon. Ved depresjon er atferden ofte preget av passivitet, tilbaketrukkethet og isolasjon. En atferdsendring kan påvirke følelser og tanker og dermed bidra til å redusere depresjon (25). Fysisk trening har vist seg å fremme positive tanker og følelser, øke troen på å takle egne problemer, gi større selvtillit og bedre evne til selvkontroll. Fysisk aktivitet kan sees som en form for atferdsterapi, og kognitiv atferdsterapi er en godt dokumentert behandlingsmetode ved depresjon. Salmon diskuterer en annen mulig psykologisk mekanisme (26). Hans hypotese er at fysisk trening gir større motstandskraft mot stress. Dette kan være koplet til redusert aktivitet i hypothalamus-hypofyse-binyreaksen, som ved depresjon ofte har en patologisk økt funksjon.

En annen mulighet er at det er den forbedrede fysiske funksjonsevnen som oppnås ved trening, som er virkningsmekanismen. Det er imidlertid ikke noen klar sammenheng mellom forbedret fysisk kapasitet og redusert depresjon hos deprimerede pasienter (27). Fysisk aktivitet forbedrer syntesen og metabolismen av signalstoffene noradrenalin, serotonin og dopamin hos forsøksdyr (28). Det finnes imidlertid ennå ikke noe klart belegg for å si at dette også gjelder for mennesker, men det er en rimelig hypotese om en viktig virkningsmekanisme. En populær hypotese er at effekten av fysisk trening skyldes økt frigjøring av endorfiner, det vil si kroppens egenproduserte morfinstoffer. Forsøk på både mus og mennesker styrker denne teorien (29, 30), men det trengs mer forskning på effekten av endorfiner i hjernen hos pasienter som behandles med fysisk trening.

En annen spennende teori er også at fysisk aktivitet bidrar til dannelsen av nye celler i noen deler av hjernen, spesielt hippocampus, som er viktig for læring og hukommelse. Ved depresjon er det funnet redusert volum av hippocampus (31), og behandling med antidepressive medisiner gir nydannelsen av celler der (32). En forskergruppe ved Karolinska Institutet har nylig funnet at den antidepressive effekten, som man ser når deprimerede rotter får løpe på løpehjul, medfører cellevekst i hippocampus, og at det skjer like stor cellevekst hos rotter som løper som hos dem som behandles med antidepressive legemidler (33).

Indikasjoner

1. Fysisk aktivitet og trening kan brukes for å redusere faren for å bli syk av depresjon.
2. Fysisk aktivitet kan brukes som behandling av depresjon. Treningen kan kombineres med annen antidepressiv behandling, som medisiner og/eller samtalerterapi.
3. Fysisk aktivitet kan brukes for å redusere risikoen for tilbakefall etter vellykket behandling.

Anbefalinger

Treningsform	Intensitet	Frekvens	Varighet
Kondisjonstrening	Moderat til anstrengende (13–15, Borgs RPE-skala)	2–3 ganger/uke (jogging)	30–45 minutter Minst 9 uker
	Lett til moderat (spasertur)	Daglig	30 minutter
Styrketrening	8–10 øvelser 1–3 serier med 8–12 repetisjoner	2–3 ganger/uke 70–80 % av 1 RM*	30–60 minutter Minst 9 uker

*RM = repetisjonsmaksimum. 1 RM tilsvarer den største vekten som kan løftes gjennom hele bevegelsesbanen bare én gang.

Funksjonstester/behov for helsekontroll

Depresjonsdybden bør vurderes før og etter behandlingen med egnet vurderingsskala.

Hvis mulig bør det gjennomføres en kondisjons-/utholdenhetstest før og etter avsluttet behandling.

Interaksjoner med legemiddelbehandling

En erfaring fra behandling med antidepressive midler av eldre type, såkalte tri-sykliske midler, er at de kan vanskeliggjøre fysisk trening på grunn av bivirkninger, særlig i form av økt hjerterefrekvens, munntørret, svettetokter og tendens til blodtrykksfall (ortostatisk hypotensjon). De moderne antidepressive medisinene har færre bivirkninger og ser ikke ut til å påvirke fysisk aktivitet i nevneverdig grad.

Kontraindikasjoner

Undervektige pasienter med diagnostisert spiseforstyrrelse bør ikke foreskrives fysisk trening mot depresjon.

Risikoer

Det er ikke forbundet med fare å være fysisk aktiv for deprimerte, så fremt de ikke har kroppslige sykdommer som kan forverres ved fysisk trening.

Referanser

1. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1091-8.
2. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
3. Franz SL, Hamilton GV. Effects of exercise upon the retardation in condition of depression. *Am J Insanity* 1905;62:239-56.
4. Mc Cann IL, Holmes DS. Influence of aerobic exercise on depression. *J Pers Soc Psychol* 1984;46:1142-7.
5. Martinsen EW, Medhus A, Sandvik L. Effects of aerobic exercise on depression. A controlled study. *BMJ* 1985;291:109.
6. Martinsen EW, Medhus A. Adherence to exercise and patient evaluation of physical exercise in comprehensive treatment programme for depression. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1989;43:411-5.
7. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khathri P, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999;159:2349-56.
8. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression. Efficacy and dose response. *Am J Prev Med* 2005;28:1-8.
9. Trivedi MH, Greer TL, Granneman BD, Chambliss HO, Alexander J. Exercise as an augmentation strategy for treatment of major depression. *J Psychiatr Pract* 2006;12:205-13.
10. Knubben K, Reischies FM, Adli M, Schlattman P, Bauer M, Dimeo F. A randomised controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *Br J Sports Med* 2007;41:29-33.
11. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, et al. Exercise treatment for major depression. Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000;62:633-8.
12. Harris AHS, Cronkite R, Moos R. Physical activity, exercise coping and depression in a 10-year cohort study of depressed patients. *J Affect Disord* 2006;93:79-85.
13. Craft LL, Landers DM. The effect of exercise on clinical depression and depression resulting from mental illness. A meta-analysis. *J Sport Exerc Psychol* 1998;20:339-57.
14. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression. Systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2001;322:1-8.
15. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:587-97.
16. Stephens T. Physical activity and mental health in the United States and Canada. Evidence from four population surveys. *Prev Med* 1988;17:35-47.

17. Weyerer S. Physical inactivity and depression in the community. Evidence from the Upper Bavarian Field Study. *Int J Sports Med* 1992;13:492-6.
18. Ruuskanen JM, Ruoppila I. Physical activity and psychological well-being among people aged 65 to 84 years. *Age Ageing* 1995;24:192-6.
19. Lampinen P, Heikkinen R-L, Ruoppila I. Changes of intensity of physical exercise as predictors depressive of symptoms among older adults. An eight-year follow-up. *Prev Med* 2000;30:371-80.
20. Hassmén P, Koivula N, Uutela A. Physical exercise and psychological well-being. A population study in Finland. *Prev Med* 2000;30:17-25.
21. Paffenberger RS Jr, Lee I-M, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;377:16-22.
22. Cooper-Patrick L, Ford DE, Mead L. Exercise and depression in midlife. A prospective study. *Am J Public Health* 1997;87:670-3.
23. Wiles JN, Haase MA, Gallacher J, Lawlor DA, Lewis G. Physical activity and common mental disorders. Results from the Caerphilly study. *Am J Epidemiol* 2007;165:946-54.
24. Yoshiuchi K, Nakahara R, Kumano H, Kuboki T, Togo F, Watanabe E, et al. Yearlong physical activity and depressive symptoms in older Japanese adults. Cross-sectional data from the Nakojana study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:621-4.
25. Beck JS. *Cognitive therapy. Basics and beyond*. New York: Guilford Press; 1995.
26. Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression and sensitivity of stress. A unifying theory. *Clin Psychol Rev* 2001;21:35-61.
27. Martinsen EW. Physical activity and depression. Clinical experience. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;377:23-7.
28. Meeusen R. Exercise and the brain. Insight in new therapeutic modalities. *Ann Transplant* 2005;10:49-51.
29. Pert CB, Bowie DL. Behavioral manipulation of rats causes alterations in opiate receptor occupancy. I: Usdin E, Bunney WE, Kline NS, editors. *Endorphins in mental health*. New York: Oxford University Press; 1979. s. 93-104.
30. Farrel PA, Gates WK, Maksud MG, Morgan WP. Increase in plasma beta endorphin/betalipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol* 1982;52:1245-9.
31. Campell S, Marriott M, Nahmias C, Mac Queen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression. A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004;161:598-607.
32. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers. Implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000;48:740-54.
33. Björnebekk A, Mathé AA, Brené S. The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:357-68.