

22. Depression

Författare

Bengt Kjellman, docent i psykiatri, legitimerad läkare

Egil W Martinsen, professor, Aker Universitetssjukhus, Universitetet i Oslo

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

Eva Andersson, medicine doktor, legitimerad läkare, lektor, Gymnastik- och idrottshögskolan, Stockholm

Sammanfattning

Fysisk aktivitet har positiv effekt vid depression både för att förhindra depressionsepisoder och för att behandla sådana, såväl akut som på längre sikt. Den fysiska träningen sker med fördel parallellt med sedvanlig behandling med mediciner och samtal. Även om många studier har metodologiska brister och att det fortfarande finns få långtidsstudier, har fysisk träning vid lätt och måttlig depression klart vetenskapligt stöd när det gäller akut behandling och som ett medel att minska risken för återfall. En preventiv effekt har konstaterats vid epidemiologiska studier och vid långtidsstudier med uppföljning upp till tio år. Övriga hälsoeffekter av fysisk aktivitet är också viktiga, då depression ofta samvarierar med kroppsliga sjukdomar. Fysisk aktivitet är en stor vinst, både för den enskilda och för samhället.

Definition

Egentlig depression är vanlig och förekomsten ökar. Livstidsprevalensen varierar i olika länder och i olika studier mellan 6 och 20 procent. En norsk studie, som Kringlen och medarbetare publicerade 2001, fann en livstidsprevalens på 17,8 procent (1). WHO rankade år 2000 depressionssjukdom som det fjärde största hälsoproblemet i världen. En betydande skillnad mellan könen föreligger då depression hos kvinnor kommer som fjärde orsak till total sjukdomsburda, medan den hos män kommer först på sjunde plats (2).

Diagnostiska kriterier

Depression räknas diagnostiskt till gruppen av psykiska sjukdomar som benämns förstämningssyndrom och indelas i två huvudgrupper, dels unipolär affektiv sjukdom med enbart depressionsepisoder, dels bipolär affektiv sjukdom med såväl depressionsepisoder och hypomaniska och/eller maniska episoder. Bipolär sjukdom är jämfört med den unipolära sällsynt och kommer inte att avhandlas i detta kapitel. Forskning saknas i stort sett när det gäller fysisk aktivitet och bipolär sjukdom. Dystymi är en lättare form av depression men tillståndet är ofta långvarigt, minst två år, och lämnas också utanför detta kapitel.

Depression har en betydande samsjuklighet med andra psykiatriska sjukdomstillstånd, framför allt ångestsjukdomar, och även med kroppliga sjukdomar där hjärt-kärlsjukdomar är framträdande.

Enligt DSM-IV, ett diagnostiskt system som används över hela världen, gäller följande kriterier för *egentlig depression*:

A: Minst fem av följande symtom har förekommit under samma tvåveckorsperiod. Detta har inneburit en förändring av personens tillstånd. Minst ett av symtomen 1) nedstämdhet eller 2) minskat intresse måste föreligga.

1. Nedstämdhet under större delen av dagen, så gott som dagligen, vilket bekräftas antingen av personen själv (känner sig exempelvis ledsen eller tom) eller av andra (ser exempelvis ut att vilja gråta).
2. Klart minskat intresse för eller minskad glädje av alla eller nästan alla aktiviteter under större delen av dagen, vilket bekräftas av personen själv eller av andra.
3. Betydande viktnedgång (utan att avsiktligt banta) eller viktuppgång (exempelvis femprocentig förändring av vikten under en månad), eller minskad alternativt ökad aptit nästan dagligen.
4. Sömnstörning (för lite eller för mycket sömn nästan varje natt).
5. Psykomotorisk agitation eller hämning så gott som dagligen (observerbar för omgivningen och inte enbart en subjektiv upplevelse av rastlöshet eller tröghet).
6. Svaghetskänsla eller brist på energi så gott som dagligen.
7. Känslor av värdelöshet eller överdrivna eller obefogade skuld-känslor (vilka kan ha vanföreställningskaraktär) nästan dagligen (inte enbart självförebåelser eller skuld-känslor över att vara sjuk).
8. Minskad tanke- eller koncentrationsförmåga eller obeslutsamhet så gott som dagligen (vilket bekräftas av personen själv eller av andra).
9. Återkommande tankar på döden (inte enbart rädsla för att dö), återkommande själv-mordstankar utan någon särskild plan eller har planerat för självmord.

Symtomen kan inte bättre förklaras av andra psykiatriska sjukdomstillstånd och ska orsaka kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden.

Diagnostiskt förfarande

DSM-IV och ICD-10 med snarlika kriterier används vid diagnostik i Norge och Sverige. Diagnosen bygger på dessa kriterier som är deskriptiva. Skattningsskalor används huvudsakligen för att mäta depressionsdjupet. Någon biologisk markör för att påvisa sjukdomen finns inte.

Orsak och riskfaktorer

Något enkelt orsakssamband finns inte och den genetiska dispositionen är inte speciellt stark. En modell som ofta används är stress och sårbarhet. För individen negativ stress orsakar depression, men den individuella sårbarheten är växlande. Riskfaktorer som kan ge ökad sårbarhet är till exempel separationer i barndomen, psykiska trauman, kränkningar och ett flertal somatiska faktorer. Förluster av olika karaktär är vanligt som utlösande faktorer. Hur livsstil, exempelvis fysisk inaktivitet, påverkar diskuteras i studier som redovisas nedan.

Patofysiologi

Det saknas en enhetlig patofysiologi. Ibland finner man en patologisk ökning av aktiviteten på hypothalamus-hypofys-binjurebark-axeln under pågående depression som tecken på stress. En normalisering brukar ske vid tillfrisknandet. Eftersom antidepressiva mediciner ger förbättrad funktion av signalsubstanser som serotonin, noradrenalin och dopamin, är en teori att depressionen orsakas av störningar i dessa system. Ny forskning har visat celledöd i vissa delar av hjärnan, speciellt hippocampus vid depression.

Vad leder sjukdomen till?

Depression ger ett starkt lidande för den som drabbas och för närstående. Den leder också till nedsatt funktionsnivå både i arbetsliv och socialt. Depression är en dominerande diagnos när det gäller sjukskrivning och sjukersättning för psykisk sjukdom samt är den viktigaste orsaken till fullbordat självmord.

Behandlingsprinciper

Farmakologisk behandling med moderna antidepressiva läkemedel och flera psykoterapiformer som kognitiv terapi och interpersonell terapi har dokumenterad effekt. För att förhindra återfall används antidepressiva läkemedel och behandling med litium. Förbättringen av patientens tillstånd är inte alltid fullständig och man får då kombinera olika läkemedel samt även använda elbehandling i svåra fall. Ljusterapi vid vinterdepression är väl spridd i Sverige och Norge men olika uppfattningar om vetenskaplig evidens råder.

Icke specifika behandlingsalternativ som psykosocialt stöd och rehabiliteringsåtgärder behövs ofta precis som vid andra sjukdomstillstånd.

Effekter av fysisk aktivitet

Akuta effekter

Redan 1905 publicerades den första rapporten där Franz och Hamilton beskrev hur måttlig fysisk aktivitet medförde en betydlig förbättring tankemässigt, kroppsligt och känslomässigt hos två patienter med djup depression (3). 1984 visade McCann och Holmes (4) att löpträning hade signifikant bättre effekt än avslappning och ingen behandling alls i en grupp studerande med lindrig till måttlig grad av depression. Något senare under 1980-talet publicerade Martinsen och medarbetare vid Modum Bad i Norge viktiga resultat där de bland annat fann att deprimerade patienter inlagda på sjukhus hade signifikant bättre effekt av fysisk träning tre gånger per vecka i nio veckor än arbetsterapi under motsvarande tid (5, 6).

Under de senaste åren har det kommit en del viktiga studier som verifierar tidigare fynd om en positiv akut effekt av fysisk träning vid depression. Blumenthal och medarbetare publicerade 1999 en studie där 156 patienter i åldern 50–77 år fördelades slumpvis i tre behandlingsgrupper. Försöket varade i fyra månader. Grupp 1 behandlades med sertralin (Zoloft) 50–200 mg per dag. Den andra gruppen fick fysisk träning i form av promenader och joggning under 30 minuter 3 gånger i veckan. Den tredje gruppen fick både sertralin och fysisk träning. Man fann ingen signifikant skillnad i behandlingseffekt mellan de tre grupperna och alla hade en god effekt av behandlingen (7).

2005 publicerade Dunn och medarbetare en länge efterfrågad dos–respons-studie (8). Åttio patienter lottades till en av fyra grupper. Grupp 1 fick träning med en energiåtgång av 7 kcal/kg kroppsvikt/vecka 3 gånger per vecka, grupp 2 med energiåtgång 7 kcal/kg kroppsvikt/vecka 5 gånger per vecka, grupp 3 med 17,5 kcal/kg kroppsvikt/vecka 3 gånger per vecka, grupp 4 med 17,5 kcal/kg kroppsvikt 5 gånger per vecka och grupp 5 stretching 3 gånger per vecka som placebo. Grupp 3 och 4 fick den träningsintensitet som man brukar ange i folkhälsorekommendationer, medan grupp 1 och 2 fick lågintensitetsbehandling. Behandlingen varade i 12 veckor.

Man fann att depressionspoängen (enligt skattningsskala HDRS, Hamilton depression rating scale) minskade med 47 procent i grupp 3 och 4 men bara med 30 procent i grupp 1 och 2 samt 29 procent i grupp 5. Slutsatsen blev att den motionsintensitet som brukar rekommenderas hade en klar terapeutisk effekt vid depression med mild till moderat svårighetsgrad, medan en lägre intensitet var likvärdig med placebo i effekt (8). Trivedi och medarbetare publicerade 2006 en artikel där 17 patienter som inte blivit återställda med antidepressiv medicinering fick fysisk träning i 12 veckor, under tiden de stod kvar på oförändrad medicinering. Patienterna som ingick i studien fick en kraftig positiv effekt med starkt minskade poäng vid depressionsskattning (9). Denna pilotstudie visar på möjligheten att använda fysisk träning för att öka effekten av antidepressiv medicinering vid depression. Samma år visade Knubben och medarbetare i en randomiserad, kontrollerad studie att relativt hård daglig joggning under 10 dagar upp till en hjärtfrekvens som var 80 procent av den maximala, gav en signifikant bättre terapeutisk effekt än placebo (stretching och avslappning) i en grupp ineliggande patienter med moderat till djup depression (10).

Långtidseffekter

Babyak och medarbetare fann, när de följde upp ovannämnda patienter i studien av Blumenthal och medarbetare efter ytterligare 6 månader, att de som deltog i enbart fysisk träning hade signifikant lägre risk att återinsjukna i depression än de som tog enbart sertralin. De som tränade var också i signifikant större utsträckning i full remission 10 månader efter studiestarten (11).

Det finns också flera studier med längre uppföljningstider. Tre nyligen publicerade prospektiva studier visar på ett samband mellan fysisk aktivitet och depression. Harris och medarbetare följde 424 deprimerade patienter under en 10-årsperiod. De fann att mer fysisk aktivitet var associerat med mindre depressivitet samt motarbetade kroppsliga sjukdomars och negativa stressfaktors effekt på de depressiva symtomen (12).

Metaanalyser

I en metaanalys från 1998 av Craft och Landers ingick 37 artiklar. Man fann att fysisk träning var bättre än ingen behandling alls vid depression. Ingen skillnad fanns mellan olika typer av träning. Däremot var effekten bättre om behandlingen pågick i mer än 9 veckor än under mindre än 8 veckor. Bäst effekt fanns vid moderat till svår depression enligt författarna (13). I en metaanalys publicerad 2001 fann Lawlor och Hopker 14 studier som var så metodologiskt bra att de kunde tas med, men samtliga hade enligt författarna metodologiska svagheter. De fann dock sammantaget en effektstorlek på 1,1, vilket är tillfredsställande. Slutsatsen blev dock att det inte gick att säkert uttala sig om att fysisk träning har en anti-depressiv effekt (14). I en artikel från samma år av Dunn och medarbetare görs en översikt där 18 studier inkluderas. Åtta av dessa fann en 50-procentig reduktion av depressions-symtomen under den akuta fasen. I sju studier med uppföljning mellan 3 och 21 månader kunde man visa att effekten bibehölls vid fortsatt träning. Även dessa författare påtalar brister i metodologi och efterlyser en kontrollerad dos-respons-studie som de sedan själva har utfört (se ovan) (15).

Metaanalyser ger möjlighet att dra slutsatser från en större grupp av patienter än enskilda studier kan ge. En nackdel är att man, om man har höga krav när det gäller de ingående studiernas kvalitet, går miste om mycket information från något mindre välgjorda studier.

Epidemiologiska studier

Redan 1988 gick Stephens igenom data från Kanada och USA och fann att en hög grad av fysisk aktivitet korrelerade med låg grad av ångest- och depressionssymtom (16). I en tysk befolkningsgrupp fann Weyerer att de som inte rapporterade någon fysisk aktivitet löpte mer än tre gånger så stor risk att utveckla en moderat till svår depression än de som rapporterade fysisk aktivitet (17). Tre finska studier fann också liknande resultat (18–20). Mycket känd är Pfaffenbergers och medarbetares studie från 1994. De följde upp Harvardstudenter under en period av 23–27 år retrospektivt och jämförde mängden fysisk aktivitet och träning med sjuklighet i depression. Slutsatsen blev att de som bedrev regelbunden fysisk

träning hade mindre risk att insjukna i depression. Effekten var klart dosberoende (21). Det finns också studier som inte visar något samband mellan fysisk aktivitet och minskad depressivitet. En sådan publicerades av Cooper-Patrick och medarbetare med 15 års uppföljning (22).

Wiles och medarbetare visar 2007 i en rapport från Caerphillystudien i Wales att det finns ett samband mellan hög grad av fysisk aktivitet på fritiden och i arbetet och minskad förekomst av psykisk sjuklighet (huvudsakligen depression och ångest) vid en 5-årsuppföljning men inte efter 10 år (23). I en intressant studie från Japan av Yoshiuchi och medarbetare mätte man fysisk aktivitet med accelerometer och stegräknare under ett år hos 184 individer i åldern 65–85 år. Man fann ett signifikant negativt samband mellan fysisk aktivitet och depressivitet (24).

Det finns uppenbara svagheter i denna typ av studier både vad det gäller uppgifternas validitet och orsakssambanden, speciellt vid tvärsnittsstudier. Är det den fysiska inaktiviteten som leder till depressivitet eller är det depressionen som leder till inaktivitet? Det kan också vara en tredje faktor som förklarar sambandet. I longitudinella studier följs en population över tid. Här kan man utgå från friska personer, identifiera de som blir sjuka, samt se om det finns ett samband mellan fysisk aktivitetsnivå och sjukdomstendens. I sådana studier är orsakssambanden tydligare. En svaghet med dessa studier är emellertid fenomenet urval. Det kan vara så att de som är fysiskt aktiva är mer resursstarka, och att dessa skulle klara sig bäst oavsett om de var fysiskt aktiva eller ej. För att kontrollera detta fenomen måste randomiserade, kontrollerade interventionsstudier genomföras.

Rimliga hypoteser om verkningsmekanismer

Fysisk aktivitet innebär en ändring av beteende, en beteendemodifikation. Vid depression är beteendet ofta präglad av passivitet, tillbakadragenhet och isolation. Ändring av beteende kan påverka känslor och tankar, och på så sätt bidra till att häva en depression (25). Kognitiv beteendeterapi har också visat sig ge positiv effekt vid behandling av depression. Fysisk träning har visat sig befordra positiva tankar och känslor, ökad tilltro att klara av saker, ge ökat självförtroende och förmåga till självkontroll. En annan möjlig psykologisk mekanism diskuteras av Salmon (26). Hans hypotes är att man genom fysisk träning blir mer motståndskraftig mot stress. Detta skulle kunna vara kopplat till en minskad aktivitet på hypothalamus-hypofys-binjurebarkaxeln, vars funktion ofta är patologiskt ökad vid depression.

En annan möjlighet är att det är den förbättrade fysiska funktionsförmågan som man får vid träningen som är verkningsmekanismen. Det verkar dock inte finnas något klart samband mellan förbättringen av den fysiska förmågan och minskningen av depressionen hos deprimerade patienter (27). Fysisk aktivitet förbättrar syntes och metabolism av signalsubstanserna noradrenalin, serotonin och dopamin hos försöksdjur (28). Några klara belägg för att så är fallet hos människan finns dock inte ännu, men det är en rimlig hypotes om en viktig verkningsmekanism. En populär hypotes är att effekten av fysisk träning beror på en ökad halt av endorfiner, det vill säga de kroppsegna morfinerna. Försök på både

möss och människor styrker denna möjlighet (29, 30), men mer forskning behövs kring effekten av endorfiner i hjärnan hos patienter som behandlas med fysisk träning.

En spännande möjlighet är också att fysisk träning starkt bidrar till cellnybildning i delar av hjärnan, speciellt hippocampus, som är viktig för inlärning och minne. Vid depression har man funnit en minskad volym av hippocampus (31), och att behandling med antidepressiva mediciner ger en nybildning av celler där (32). En forskargrupp vid Karolinska Institutet har nyligen funnit att den antidepressiva effekten som man ser när deprimerade råttor får springa är kopplad till cellnybildning i hippocampus, och att det sker lika stor cellnybildning när de springer som vid behandling med antidepressiva läkemedel (33).

Indikationer

1. Fysisk aktivitet och träning kan användas för att minska risken att insjukna i depression.
2. Fysisk träning kan användas som behandling av kliniska depressionstillstånd. Träningen sker parallellt med övrig antidepressiv behandling som medicinering och/eller samtals-terapi.
3. Fysisk träning kan användas för att minska risken för återfall i depression både under det första året och senare.

Ordination

Träningsform	Intensitet	Frekvens	Duration
Konditionsträning Minst 9 veckor	Måttligt till ansträngande (13–15; Borgs RPE-skala)	2–3 ggr/vecka	30–45 minuter
Styrketräning Minst 9 veckor	8–10 övningar 1–3 set med 8–12 repetitioner	2–3 ggr/vecka 70–80 % av 1 RM*	30–60 minuter

* RM = repetitionsmaximum. 1 RM motsvarar den största belastning som kan lyftas genom hela rörelsebanan endast en gång.

Funktionstester/behov av hälsokontroll

Ett pilotprojekt, ”Motion mot depression”, har utförts under sammanlagt fyra terminer i samarbete mellan psykiatriska vårdteam i nordvästra och centrala Stockholm samt Gymnastik och idrottshögskolan (GIH).

Följande tester och instrument har använts:

- Depressionsskattning med MADRS (34) alternativt PHQ-9-enkät (35).
- Konditions-/uthållighetstester med Åstrands cykelergometertest (36) alternativt 6-minuters gångtest (37).
- Buk- och höftböjarmuskeltest (38) samt ryggresningstest (39).
- Benstyrketest och test av axel- och skuldermuskulaturen.
- Hälsoenkät från GIH om upplevd hälsa och olika livsstilsvanor som fysisk aktivitet, kost, rökning, alkohol, sömn samt tid för rekreation.

Depressionsdjupet bör skattas före och efter behandlingen med lämplig skattningsskala. Om möjligt bör konditions-/uthållighetstest göras före och efter avslutad behandling.

Interaktioner med läkemedelsbehandling

En erfarenhet från behandling med antidepressiva medel av äldre typ, så kallade tricykliska medel, är att de kan försvåra fysisk träning genom sina biverkningar framför allt i form av ökad hjärtfrekvens, muntorrhet och svettningar. De moderna antidepressiva medicinerna har betydligt mindre biverkningar och bedöms påverka fysisk träning i liten grad.

Kontraindikationer

Underviktiga patienter med diagnostiserad ätstörning bör inte ordinerats fysisk träning mot depression.

Risker

Som vid övriga indikationer finns risker vid vissa somatiska sjukdomstillstånd.

Referenser

1. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *American Journal of 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. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:386-92.
3. Franz SL, Hamilton GV. Effects of exercise upon the retardation in condition of depression. *American Journal of Insanity* 1905;62:239-56.
4. Mc Cann IL, Holmes DS. Influence of aerobic exercise on depression. *Journal of Personality and Social Psychology* 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. *Nordisk Psykiatrist Tidsskrift* 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. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:2349-56.
8. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression. Efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine* 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. *Journal of Psychiatric Practice* 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. *British Journal of Sports Medicine* 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. *Psychosomatic Medicine* 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. *Journal of Affective Disorders* 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. *Journal of Sport & Exercise Psychology* 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. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001;33:587-97.
16. Stephens T. Physical activity and mental health in the United States and Canada. Evidence from four population surveys. *Preventive Medicine* 1988;17:35-47.

17. Weyerer S. Physical inactivity and depression in the community. Evidence from the Upper Bavarian Field Study. *International Journal of Sports Medicine* 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. *Preventive Medicine* 2000;30:371-80.
20. Hassmén P, Koivula N, Uutela A. Physical exercise and psychological well-being. A population study in Finland. *Preventive Medicine* 2000;30:17-25.
21. Pfaffenberger RS Jr, Lee I-M, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatrica Scand (Suppl)* 1994;377:16-22.
22. Cooper-Patrick L, Ford DE, Mead L. Exercise and depression in midlife. A prospective study. *American Journal of 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. *American Journal of Epidemiology* 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. *American Journal of Geriatrics and 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. *Clinical Psychology Review* 2001;21:35-61.
27. Martinsen EW. Physical activity and depression. Clinical experience. *Acta Psychiatrica Scand (Suppl)* 1994;377:23-7.
28. Meeusen R. Exercise and the brain. Insight in new therapeutic modalities. *Annual Transplant* 2005;10:49-51.
29. Pert CB, Bowie DL. Behavioral manipulation of rats causes alterations in opiate receptor occupancy. In: Usdin E, Bunney WE, Kline NS (red.). *Endorphins in mental health*. New York: Oxford University Press; 1979. ss. 93-104.
30. Farrel PA, Gates WK, Maksud MG, Morgan WP. Increase in plasma beta endorphin/betalipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *Journal of Applied Physiology* 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. *American Journal of 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. *Biological Psychiatry* 2000;48:740-54.

33. Björnebekk A, Mathé AA, Brené S. The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005;8:357-68.
34. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979;134:382-9.
35. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine* 2001;16:606-13
36. Åstrand P-O, Ryhming I. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *Journal of Applied Physiology* 1954; 7:218-21.
37. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk. A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Canadian Medical Association Journal* 1985;132:919-23.
38. Ekblom Ö, Oddsson K, Ekblom B. Barns fysiska prestationsförmåga. Skolprojektet 2001. *Svensk Idrottsforskning* 2002;3:27-31.
39. Biering-Sørensen F. Physical measurements as risk indicators for low-back trouble over a one-year period. *Spine* 1984;2:106-19.