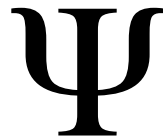




DET PSYKOLOGISKE FAKULTET



En metaanalyse av trening som intervensjon for depresjon

HOVEDOPPGAVE

Profesjonsstudiet i psykologi

Navn

Catrine Lykkedrang Kleppe
Siri Kvam

Høst 2013

Takk til hovedveileder Anders Hovland
biveileder Inger Hilde Nordhus
bibliotekar Kjersti Aksnes-Hopland

Sammendrag

I følge WHO vil depresjon være den nest mest ledende årsaken til global sykdomsbyrde i 2020. Selv om det eksisterer dokumentert effektiv behandling for depresjon, blir ikke alle tilfredsstillende friske. Det er derfor et behov for kunnskap om alternative behandlingsmåter. Trening som intervensjon for depresjon har vist lovende resultater, og formålet med denne metaanalysen er å vurdere om trening er en effektiv intervensjon for depresjon. Metaanalysen er en oppdatering og videreutvikling av noen analyser i metaanalysen "Exercise for depression" av Rimer mfl. (2012) publisert av Cochrane. I tillegg har vi utført tre analyser som ikke tidligere er utført i de nyere metaanalysene på området. Søk etter nye relevante studier ble utført i PsycInfo, Embase, Medline, Central og Sports Discus fra januar 2007/2010 til oktober 2013. Totalt 32 studier ble inkludert i metaanalysen. Våre resultater viser at trening er en effektiv intervensjon for depresjon, og effekten ser ut til å vedvare noe over tid. Imidlertid blir effekten mindre jo strengere metode som anvendes i studiene. Videre viser analysen av trening i kombinasjon med psykofarmaka lovende resultater, men det behøves mer forskning med slik kombinasjonsbehandling, fordi det per i dag finnes få publiserte studier på dette.

Stikkord: trening, depresjon, randomisert kontrollert, RCT, metaanalyse

Abstract

Depression will be the second leading cause of global burden of disease in 2020 according to WHO estimates. Although well-documented treatment interventions for depression exist, not all patients achieve satisfactory remission. This implies a need for alternative interventions. Exercise as a treatment for depression has previously shown promising results, and the objective of this meta-analysis is to consider the effectiveness of exercise as an intervention for depression by pooling data from randomized controlled trials. The meta-analysis is an update to the previous meta-analysis “Exercise for depression” by Rimer et al. (2012) published by Cochrane. Furthermore, we investigated three domains not previously assessed in recent published meta-analyses. We searched PsycInfo, Embase, Medline, Central and Sports Discus from January 2007/2010 to October 2013 for new relevant articles. A total of 32 studies were included in the meta-analysis. The results indicate that exercise is an effective intervention for depression, and that this effect is also evident in follow up studies. However, the effect sizes decreased as the method applied becomes more stringent. Furthermore, exercise shows promise as an add-on treatment in combination with antidepressants, but this needs further investigation to be verified, as the number of studies in this analysis was small.

Keywords: exercise, depression, randomized controlled, RCT, meta-analysis

Men fremfor alt, tab ikke lysten til at gå. Hver dag går jeg meg til mitt daglige velbefindende og fra enhver sykdom. Jeg har gått meg til mine beste tanker, og kjenner ingen tanke så tung, at man ikke kan gå den av seg. (Søren Kierkegaard, 1991, s. 47).

Innholdsfortegnelse

INNLEDNING.....	11
A. Depresjon.....	11
B. Konsekvenser av psykiske lidelser og depresjon.....	12
1. Sykefravær og arbeidsuførhet.....	12
2. Helse og dødelighet.....	13
3. Endret syn på psykiske lidelser og depresjon.....	14
C. Behandling av depresjon.....	14
1. Tradisjonell behandling av depresjon.....	14
2. Fysisk aktivitet i behandling av depresjon.....	16
a. Retningslinjer og veiledere for behandling av depresjon.....	16
b. Trening som tilleggsbehandling.....	17
D. Hvorfor virker trening for depresjon? Mulige virkningsmekanismer.....	18
1. Fysiologiske og neurobiologiske mekanismer.....	18
2. Psykososiale mekanismer.....	18
E. Fysisk aktivitet versus trening.....	19
BAKGRUNN FOR METAANALYSEN.....	21
A. Hva er metaanalyser.....	21
1. Robust metode.....	21
B. Metaanalyser om trening som intervensjon for depresjon.....	22
1. Cochrane og ”Exercise for depression”.....	23
C. Problemstillinger.....	24
METODE.....	24
A. Bakgrunn for metodiske valg.....	24
1. Videreføring av Cochrane sitt arbeide.....	24
a. Endringer i de videreførte analysene fra Rimer mfl. (2012) ...	25
2. Nye analyser.....	26
a. Trening sammenlignet med venteliste.....	26
b. Kombinasjonsbehandling.....	27
B. Kriterier for inklusjon av studier til denne metaanalysen.....	28
1. Type studier.....	28
2. Type deltakere.....	28
3. Type intervensjoner.....	28
a. Eksperimentintervensjon.....	29

b. Sammenligningsintervensjon.....	29
4. Utfallsmål.....	29
C. Søkemetoder for å identifisere studier	30
1. Elektroniske søk.....	30
2. Søk i andre kilder.....	31
D. Seleksjon av studier	32
1. Vurdering av risiko for skjevhet i de utvalgte studiene.....	32
E. Analyser.....	33
1. Analyser videreført fra Rimer mfl. (2012).....	33
2. Nya analyser	34
a. Gjennomgang av de inkluderte studiene i metaanalysen til Rimer mfl. (2012).....	34
3. Dataprogram og statistisk modell.....	35
5. Måling av behandlingseffekt.....	36
6. Måling av heterogenitet.....	36
7. Publikasjonsskjevhet.....	37
RESULTATER.....	37
A. Resultater av søk.....	37
1. Gjennomgang av studier	37
a. Uavhengig vurdering på bakgrunn av inklusjonskriterier	38
i. Ekskludert grunnet manglende depresjonsdiagnose ...	38
ii. Ekskludert grunnet design.....	40
iii. Ekskludert grunnet mangler i henhold til de øvrige inklusjonskriteriene.....	40
iv. Ekskludert grunnet manglende utfallsmål og rapportering.....	41
b. Pågående studier.....	41
B. Karakteristika ved inkluderte studier	41
1. Utfallsmål.....	41
2. Kombinasjonsintervensjoner	42
C. Inkludering av studier i analysene.....	42
1. Analyser vi bygger videre på	42
2. Nye analyser	43
D. Effekt av intervensjonene	43

1. Analyse 1) Trening versus ”ingen intervensjon”	43
2. Analyse 2) Trening versus kontroll, blindet utfallsmål	44
3. Analyse 3) Trening versus kontroll allocation concealment, intention- to-treat, blindet utfallsmål	45
4. Analyse 4) Trening versus kontroll, oppfølging	46
5. Analyse 5) Trening versus ingen intervensjon/venteliste	46
6. Analyse 6) Trening og psykofarmaka versus kun psykofarmaka	47
7. Analyse 7) Trening og psykoterapi versus psykoterapi	48
E. Resultater for publikasjonsskjevhet	48
1. Funnel plot	48
2. Trim and fill	49
3. Fail-safe N	50
DISKUSJON	50
A. Diskusjon om effekt av intervensjonene	51
1. Reduksjon av depresjon etter behandling	51
2. Reduksjon av depresjon etter behandling sammenlignet med ingen intervensjon/venteliste	52
3. Reduksjon av depresjon etter kombinasjonsbehandling	53
a. Trening og psykofarmaka	54
b. Trening og terapi	55
B. Trekk ved metaanalysen	56
1. Få studier i analysene for kombinasjonsbehandling	56
2. Presisjon	57
3. Heterogenitet	58
4. Strengt inklusjonskriterier	58
a. Depresjon	59
b. Antall deltakere	59
c. Treningsintervensjon	60
i. Trening versus fysisk aktivitet	60
i. Yoga	61
d. Kontrollgruppe	62
5. Målemetoder	62
C. Endringer i søkestrategi	63
D. Trening og effekt på depresjon	64

a. Hvordan virker trening?.....	64
b. Forskjellig typer effekt.....	65
KONKLUSJON.....	65
A. Videre anbefalinger.....	66
AVSLUTNING.....	68
ETTERORD.....	69
REFERANSER.....	71
APPENDIKS.....	106
A. Appendiks 1. Søkestrategi PsycINFO.....	106
B. Appendiks 2. Søkestrategi MEDLINE.....	107
C. Appendiks 3. Søkestrategi EMBASE.....	109
D. Appendiks 4. Søkestrategi CENTRAL.....	112
E. Appendiks 5. Søkestrategi Sports Discus.....	110
F. Appendiks 6. Endringer i søkestrategi.....	112
G. Appendiks 7. Karakteristikk og vurdering av risiko for skjevhet ved inkluderte studier.....	114
H. Appendiks 8. Oversikt over grunner for eksklusjon.....	120
FIGUROVERSIKT	
A. Figur 1. Søylediagram for de elektroniske søkene.....	31
B. Figur 2. Fremstilling av tankegangen i analyse 1. Trening versus ”ingen intervensjon”.....	27
C. Figur 3. Funnel plot risiko for skjevhet.....	49
D. Figur 4. Funnel plot trim and fill analyse.....	50
E. Tabell 1. Forest plot for analyse 1) Trening versus ”ingen intervensjon”....	44
F. Tabell 2. Forest plot for analyse 2) Trening versus kontroll, blindet utfallsmål.....	45
G. Tabell 3. Forest plot for analyse 3) Trening versus kontroll, allocation concealment, intention-to-treat, blindet utfallsmål.....	45
H. Tabell 4. Forest plot for analyse 4) Trening versus kontroll, oppfølging.....	46
I. Tabell 5. Forest plot for analyse 5) Trening versus ingen intervensjon/venteliste.....	47

J. Tabell 6. Forest plot for analyse 6) Trening og psykofarmaka versus psykofarmaka.....	47
K. Tabell 7. Forest plot for analyse 7) Trening og psykoterapi versus psykoterapi.....	48

Innledning

Verdens Helseorganisasjon (World Health Organization, WHO) definerer helse som ”en tilstand av komplett fysisk, mentalt og sosialt velvære og ikke bare fravær av sykdom eller lyte” (Espenes & Smedslund, 2009, s. 9). Depresjon påvirker både den fysiske, mentale og sosiale velvære hos de som er deprimerte (WHO, 2012). På verdensbasis er det til enhver tid over 350 millioner mennesker som lider av depresjon, og depresjon er den ledende årsak til uførhet (WHO, 2012). Global sykdomsbyrde (global burden of disease,) er et mål som kombinerer informasjon om sykkelighet, uførhet og dødelighet, og i følge WHO vil depressive lidelser være den nest største årsaken til global sykdomsbyrde på verdensbasis innen 2020 (WHO, 2001).

Forekomsten av psykiske lidelser i Norge er omtrent de samme som i andre vestlige land; omkring 50% vil få en psykisk lidelse i løpet av livet, og omtrent en tredjedel i løpet av et år (Mykletun, Knudsen og Mathiesen, 2009). De vanligste psykiske lidelsene er depressive lidelser, angstlidelser og alkoholmisbruk. En av fem i Norge rammes av depresjon i løpet av livet, en av ti i løpet av et år. Oversikter fra 2002 viser at det årlig er 7,1 % nye tilfeller av depresjon, og livstidsforekomsten er 17,8 % (Stortingsmelding nr. 16, 2002-2003). Verdens Helseorganisasjon anslår at disse tallene trolig vil stige ytterligere (WHO, 2012). Videre viser tall fra Helsedirektoratet (2009) at halvparten av de som opplever depresjon vil få minst en ny depressiv episode.

Depresjon

Verdens Helseorganisasjon sin klassifisering av mentale- og atferdsforstyrrelser ”International Classification of Diseases” (ICD) er et standard diagnostisk verktøy i Norge (Store medisinske leksikon, i.d.). For å tilfredsstille diagnosekriteriene for en depresjon må en oppleve minst to av hovedsymptomene, herav; (1) senket stemningsleie eller tristhet, (2) tap av interesse eller glede, og/eller (3) redusert energi eller økt trettbarhet. Disse symptomene må vare mer enn to uker. I tillegg til disse må

minst to andre symptomer være tilstede, som (a) redusert konsentrasjon og oppmerksomhet, (b) redusert selvfølelse og selvtillit, (c) skyldfølelse eller følelse av verdiløshet, (d) triste og pessimistiske tanker om fremtiden, (e) planer om/forsøk på selvmord, (f) søvnproblemer og (g) appetittforandringer (Statens Helsetilsyn, 1999).

Et annet klassifikasjonssystem, ”Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders” (DSM), er utarbeidet av den amerikanske psykiaterforening. Dette systemet brukes ofte i forskning og har påvirket utformingen av ICD-systemet (Store norske leksikon, i.d.). Det er DSM-IV kriteriene for depresjon som brukes i den siste versjonen av retningslinjer for behandling av depresjon utarbeidet av National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE, 2009). Det er stort overlapp mellom kriteriene for depresjon mellom versjonene ICD-10 og DSM-IV (Andrews, Slade, & Peters, 1999).

Det er dokumentert flere biologiske markører for depresjon (Dunn, Trivedi, Kampert, Clark, & Chambliss, 2005). Disse er blant annet nedgang i katekolaminererge neurotransmittere (som dopamin, serotonin og noradrenalin), dysfunksjon i hypotalamus- hypofyse-binyre-aksen (som er involvert i stressreaksjoner) og dårligere kognitiv funksjon. Dysfunksjon mellom interaksjonen amygdala og frontale områder fører blant annet til svikt i selvevaluering (Murray, Wise, & Drevets, 2011).

Konsekvenser av psykiske lidelser og depresjon

Sykefravær og arbeidsuførhet. Nedsatt arbeidsevne er vanlig ved psykiske lidelser, og siden 90-tallet har psykisk lidelse blitt ansett som en viktig årsak til sykefravær. Fra 1994 til 2008 har det blitt rapportert om økt sykefravær begrunnet i psykiske lidelser. Likevel synes det som psykiske lidelser blir underrapportert som årsak, og Nasjonalt folkehelseinstitutt antar at den faktiske andelen sykefravær grunnet psykisk lidelse derved er mye høyere (Mykletun mfl., 2009). Grunner til underrapportering kan være at tilstedeværelse av symptomer på psykiske lidelser, men hvor antall symptomer eller symptomtrykk ikke tilfredsstillt kravene for å stille

diagnose, også fører til økt sykefravær. Lettere symptomnivå av psykiske lidelser er mer vanlig enn kliniske psykiske diagnoser. Varighet av sykefraværet er lengere ved psykisk lidelse enn for somatiske sykdommer (Mykletun mfl., 2009).

Psykiske lidelser medfører flere tapte arbeidsår enn andre sykdommer, og uførepensjon innvilges for yngre alder (i gjennomsnitt 9 år lavere) enn for somatiske sykdommer (Mykletun mfl., 2009). I Norge er mer enn en av ti av personer mellom 18 og 67 år uførepensjonert. Utbetaling av uførepensjoner utgjorde i 2004 over 41 milliarder kroner (Mykletun mfl., 2009). Hvert år og til enhver tid er over 150 000 personer sykemeldt eller uførepensjonert i Norge grunnet mentale lidelser (Psychiatric Foundation Data, sitert i Kringlen, 2001). Dette utgjør over en tredjedel av uførepensjoner i Norge og er en av de vanligste årsakene til uførepensjon i Norge. Fra 1992 til 2003 økte andelen nye innvilgede uførepensjoner ytterligere for psykiske lidelser fra 18,2% til 24,4%. Symptomer på angst og depresjon kan også være knyttet til somatiske plager, og angst og depresjon er vist å være risikofaktorer for uførepensjon hvor hoveddiagnosen er en somatisk lidelse. Utover sykefravær og arbeidsuførhet, medfører depresjon en større reduksjon av produktiv arbeidstid enn noen andre lidelser fordi depresjon går utover evnen til å arbeide effektivt (Mykletun mfl., 2009).

Helse og dødelighet. Depresjon alene har en dødelighet på rundt 4% (NICE, 2009). Depresjon øker dødelighet omtrent like mye som røyking. For sykdommer som kreft, infeksjonssykdommer og hjerte- og karsykdommer, er depresjon med på å øke dødeligheten (Mykletun mfl., 2009). Moussavi mfl. utførte i 2007 en undersøkelse på 245 404 pasienter fra WHO sin "World Health Survey" hvor de skriver at depresjon alene reduserer helsen mer enn somatiske sykdommer som leddgikt, angina, diabetes og så videre. De deprimerte pasientene fikk i tillegg mindre og lavere kvalitet på behandling og oppfølging enn pasientene med somatiske sykdommer.

Endret syn på psykiske lidelser og depresjon. Selv om det ikke rapporteres om endringer i forekomst av psykiske lidelser, ser det ut til at samfunnets måte å forholde seg til disse lidelsene har endret seg. Flere og flere med psykiske lidelser får behandling, men det gis samtidig flere uførepensjoner for psykisk lidelse og særlig depresjon (Mykletun mfl., 2009). Dette kan tyde på at psykisk lidelse i dag er mer likestilt med somatisk sykdom. Selv om det finnes evidensbasert behandling for depresjon, er det likevel mange som ikke får tilstrekkelig behandling for depresjon i Norge. Dette sees blant annet i tallene fra Nasjonalt folkehelseinstitutt om sykefravær og uførepensjon. Forverret helse, økt dødelighet, sykefravær og uførepensjon er alvorlige konsekvenser. Både for individene det gjelder og for samfunnet generelt er det viktig å identifisere hva som gjør at veldokumentert behandling ikke fungerer eller benyttes, og å finne behandlingsalternativer for å hjelpe mennesker ut av depresjon. Da utbetaling av uførepensjoner i 2004 utgjorde over 41 milliarder kroner (Mykletun mfl., 2009), er det viktig å finne flere effektive intervensjoner for depresjon som også hindrer tilbakefall. Disse tiltakene bør ideelt sett være kostnadsbesparende forebyggende tiltak på landsbasis, samtidig som de har god effekt. Hvordan man kan intervensjonere for å redusere depresjon og de påfølgende negative konsekvensene er derfor både av helsepolitisk- og akademisk forskningsinteresse.

Behandling av depresjon

Tradisjonell behandling av depresjon. Respons på behandling er definert som en klinisk betydningsfull reduksjon av symptomer (ofte satt til 50%), mens full remisjon (bedring) er fravær av symptomer. Selv om respons betyr mindre symptomtrykk for pasienten, er respons assosiert med vedvarende symptomer, som tristhet og dårlig konsentrasjon, risiko for tilbakefall, dårligere arbeidskapasitet og psykososial fungering, og potensielt større selvmordsrisiko. Full remisjon er assosiert med bedre funksjon og

bedre prognose enn respons, og full remisjon er derfor målet for behandling av depresjon (Trivedi mfl., 2006; McClintock mfl., 2011).

De fleste deprimerte personer i Norge får behandling i primærhelsetjenesten, hvor fastlegen har en sentral rolle. Det er fastlegen som ofte foreslår behandling og eventuelt henviser videre til spesialisthelsetjenesten (Sosial- og helsedirektoratet, 2000). Farmakologisk behandling og psykoterapi har en lang tradisjon i behandling av depresjon. Farmakologisk behandling er som regel ikke førstevalget ved mild depresjon, først tilbys gjerne rådgivning og psykologisk behandling (Helsedirektoratet, 2009). For pasienter med moderat og alvorlig depresjon, viser forskning at mange har nytte av antidepressive medisiner (Sosial – og helsedirektoratet, 2000).

Olfson og kollegaer (2002) sammenlignet trender i behandling av polikliniske pasienter med depresjon i USA år 1987 og 1997. Andelen som ble behandlet med antidepressiva økte fra 37.3% til 74.5% på 10 år, mens andelen som mottok psykoterapi sank fra 71.1% til 60.2%. Det var over dobbelt så sannsynlig at pasientene i 1997 mottok kombinasjon av psykoterapi og farmakologisk behandling som pasientene i 1987 (Olfson mfl., 2002). Craft og Perna (2004) henviser til disse resultatene i sin artikkel. De skriver at deprimerte pasienter i førstelinjetjenesten hovedsakelig mottar farmakologisk behandling og at det er sannsynlig at disse pasientene ikke har tilstrekkelig informasjon om de ikke-farmakologiske behandlingene for depresjon (Craft & Perna, 2004). Farmakologisk behandling er ikke alltid et godt alternativ; det er ikke alltid pasienten selv ønsker å ta antidepressiva, eller det er ikke hensiktsmessig på grunn av bivirkninger (Damsa mfl., 2004). Å kunne tilby alternative og effektive behandlingsmetoder med mindre bivirkninger og som passer den enkelte pasient, er derfor viktig. Som oftest er det lange ventelister i spesialisthelsetjenesten, og det er derfor et behov for raskere behandlingstilbud. Trening er således en lovende kandidat som en potensiell intervensjon.

Fysisk aktivitet i behandling av depresjon. Et stort antall studier har vist en positiv sammenheng mellom fysisk aktivitet og psykisk velvære (Fox, 2001; Fox, 1999). Tanken om at fysisk aktivitet kan ha en terapeutisk effekt mot depresjon har lenge eksistert (Franz & Hamilton, 1905). Allerede i 1979 utførte Greist mfl. en randomisert pilotstudie hvor løping ble undersøkt som en alternativ behandlingsform for depresjon. Studien konkluderte med at løping var mer effektivt enn tidsbegrenset psykoterapi, men ikke ubegrenset psykoterapi (Greist mfl., 1979).

Retningslinjer og veiledere for behandling av depresjon. De tidligere studiene på området fanget interesse og stimulerte til mer forskning. Behandlingsveilederen utformet av WHO (i.d., Mental health. Physical activity) anbefaler ikke lenger trening bare som et alternativ i tillegg til tradisjonell behandlingstilnærming for depresjon, men definerer fysisk aktivitet under *standard* behandling. At behandlingen blir definert som standard betyr at det eksisterer nok forskningsmessig støtte for at behandlingsformen vil ha effekt hos flertallet av pasientene med depresjon (WHO, i.d., Mental health. Physical activity). En behandlingstilnærming blir standard når den bestemte behandlingen har tilstrekkelig støtte for effekt hos flertallet av en pasientgruppe. I England og Wales er National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) rådgivende for behandling av spesifikke lidelser i henhold til oppdatert forskning på effekt av forskjellige typer intervensjoner. I likhet med WHO anbefaler NICE guidelines (2009) blant annet implementering av fysisk aktivitet i behandling for depresjon.

I klinisk praksis i Norge blir disse retningslinjene ofte fremhevet som gode behandlingsveiledere i tillegg til offentlige norske behandlingsveiledere. I retningslinjene fra Helsedirektoratet for behandling av depresjon, er farmakologisk og psykoterapeutisk behandling, spesielt kognitiv atferdsterapi (KAT), anbefalt i Norge (Helsedirektoratet, 2009). Som et tillegg til tradisjonell behandling, framhever Helsedirektoratet (2010) fysisk aktivitet. Dette går også igjen i de nasjonale

retningslinjene for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten (Helsedirektoratet, 2009). Her fremheves det også at behandlingen skal være individtilpasset, noe som blir lettere å få til om en har tilgang på flere typer behandling. I ”Aktivitetshåndboken; fysisk aktivitet i forebygging og behandling”, som er en veileder for helsetjenesten, anbefales både aerob og anaerob trening for depresjon (Bahr, 2009). Vi ser at norske retningslinjer er i tråd med NICE (2009) og WHO (i.d., Mental Health. Depression) sine anbefalinger.

Trening som tilleggsbehandling. Det er flere behandlingstilnærminger for depresjon, hvorav de vanligste er psykofarmaka eller kognitiv terapi (Helsedirektoratet, 2010). Tross adekvat implementering av disse behandlingstilnærmingene, er det mange pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende symptomlette (Bahr, 2009), i tillegg til at det er lang ventetid for behandling. I mange tilfeller kreves det derfor en påfølgende behandlingstilnærming, enten ved å bruke en annen type behandling som tillegg til den påbegynte behandlingen, eller å bytte behandling (Wisniewski mfl., 2007). For å oppnå remisjon, trenger de fleste pasienter to eller flere behandlinger (Trivedi mfl., 2006; Casacalenda, Perry, & Looper, 2002). Kombinasjonsbehandlinger (såkalt add-on treatments) brukes for å få en økt effekt (Major mfl., 2011). WHO (i.d., Mental Health. Depression) anbefaler at intervensjon med fysisk aktivitet betraktes som et tillegg til antidepressiva eller psykologisk behandling ved behandling av moderat og alvorlig depresjon.

Selv om evidensen for positiv effekt av trening på depresjon er økende, så er den kliniske bruken av trening som behandling i følge Ströhle (2009) kun i sin begynnelse, og særlig gjelder dette for trening som tilleggsbehandling til etablert behandling. Ved å legge til kognitiv atferdsterapi og trening til behandling av depresjon, kan behandlingen forbedres. Det er også vist at deprimerte pasienter ofte er i dårligere fysisk form enn personer uten depresjon. Dette er enda en grunn til at helsepersonell bør fremme trening

som et middel for å behandle depresjon og dermed samtidig gi pasientene en mulighet til å bedre den fysiske helsa (Craft & Perna, 2004).

Hvorfor virker trening for depresjon? Mulig virkningsmekanismer

Det er foreslått flere hypoteser for hvordan trening reduserer depresjon. Mest sannsynlig er det en kompleks interaksjon av fysiologiske, psykologiske og nevrobiologiske mekanismer som ligger i forbindelsen mellom trening og depresjon (Craft & Perna, 2004; Ströhle, 2009).

Fysiologiske og nevrobiologiske mekanismer. Det er funnet at trening øker nivå av endorfiner (Helsedirektoratet, 2009; Dishman & O'Connor, 2009), som har en beroligende effekt, og er assosiert med positivt humør og velvære (Craft & Perna, 2004). Trening øker også nevrotransmitterne noradrenalin (Sothman & Ismail 1984; Helsedirektoratet, 2009) og serotonin (Dishman mfl., 1997; Ransford, 1982), som er redusert ved depresjon. Ved farmakologisk behandling administreres ofte eksogene monoaminer, gjennom serotonin noradrenalin reopptak inhibitor (SNRI) og selektiv serotonin reopptak inhibitor (SSRI) preparater. Det kan tenkes at kombinasjonen av både psykofarmaka og trening gir en større samlet effekt fordi begge deler øker nivåene av monoaminer i hjernen. Stresshypotesen går ut på at fysisk aktivitet gir større motstandskraft mot stress. Dette kan være koblet til redusert aktivitet i hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA-aksen), som ved depresjon ofte har en patologisk økt funksjon (Salomon, 2001). Det er vist at SSRI preparater også modulerer HPA aktivitet (Ozbolt & Nemeroff, 2013).

Psykososiale mekanismer. Trening kan bedre selvtilliten (Craft, 2005) og endre selvbildet (Ossip-Klein mfl., 1989). Selvtillit er akseptert som en viktig indikator på tilpasning til livets krav og emosjonell stabilitet (Fox, 2001) og er den sterkeste prediktoren for subjektivt velvære (Diener, 1984). Konseptet ”mestringstro” (self-efficacy) er tro på at en har evner og forutsetninger til å utføre de handlinger om er

nødvendige for å oppnå et ønsket resultat. Bandura (1997) beskrev hvordan deprimerte personer ofte har liten mestringstro. Trening kan gi positive mestringserfaringer (Craft, 2005), samtidig som det kan distrahere fra bekymringer og deprimerende tanker (Craft & Perna, 2004) og være en arena for sosial interaksjon.

Videre er bedre selvtillit og større mestringstro foreslått som virksomme mekanismer også i psykoterapi (Branden, 1994; Usaf & Kavanagh, 1990). Dette kan indikere at kombinasjonen av trening og psykoterapi gir særlig effekt fordi de virker gjennom de samme mekanismene. Samtidig kan det tenkes at det som læres gjennom psykoterapi kan prøves ut gjennom trening, og at erfaringen kan bringes tilbake til terapien igjen. For eksempel er det mulig å anvende strategier fra kognitiv atferdsterapi (f.eks situasjonsanalyse og selvobservasjon, målsetting og hjemmeoppgaver) på trening for å øke oppslutningen om treningen (Otto mfl., 2007).

Fysisk aktivitet versus trening

Fysisk aktivitet og trening er to begreper som ofte brukes om hverandre, men likevel defineres de noe forskjellig (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985). Definisjonen på fysisk aktivitet er: "enhver kroppslig bevegelse produsert av skjelettmuskler som krever energiforbruk" (WHO, i.d., Health topics. Physical activity; vår oversettelse). I følge American College of Sports Medicine sin definisjon er trening: "planlagt, strukturert og repeterende kroppsbevegelse som utføres for å forbedre eller opprettholde en eller flere komponenter av fysisk helse" (Thompson, Gordon, & Pescatello, 2009, s. 28; vår oversettelse).

Ut i fra definisjonene ser en at fysisk aktivitet og trening ikke er synonymmer, men at trening er en undergruppe av fysisk aktivitet. Trening innebærer kroppslig bevegelse av skjelettmuskler, og vil også resultere i energiforbruk. Fysisk aktivitet kan, i tillegg til trening og sport, være daglige gjøremål (gå til bussholdeplassen, bære handleposer hjem fra butikken) forskjellige oppgaver i hjemmet (som å luke i hagen,

gjøre husarbeid, reparere sykkelen) eller arbeidsoppgaver på jobben (løfte materialer, servere mat, rydde). Denne typen fysisk aktivitet utføres gjerne på mest mulig effektiv måte for å spare energiforbruk og målet er ikke å opprettholde eller forbedre fysisk helse. Sport og trening derimot, utføres for å opprettholde eller forbedre fysisk helse, samt bruke energi (Caspersen mfl., 1985).

For å oppnå en gunstig helsemessig effekt, både for den fysiske og den psykiske helsa, er det for de fleste tilstrekkelig med moderat fysisk aktivitet. Moderat fysisk aktivitet kan defineres som en økning på 3-6 ganger av energiforbruket i forhold til energiforbruket ved hvile (Sosial- og helsedirektoratet, 2000). Det er derfor ikke nødvendig med strukturert, planmessig trening med høy intensitet for å oppnå helsemessig gevinst, skriver Bårdsen og Thornquist (2010). Videre skriver de at det eksisterer en oppfatning om at god helse er noe vi får kun om vi følger tradisjonelle treningsprinsipper, mens hovedproblemet i følge dem er at det blir mindre av hverdagsaktivitetene og at fysisk aktivitet ikke blir oppfattet som trening (Bårdsen & Thornquist, 2010).

Vi vet altså at det er viktig å være fysisk aktive for å ta vare på helsa. Likevel beveger 83 % av den voksne befolkningen seg ikke nok i forhold til anbefalingene, som er 30 minutter med moderat fysisk aktivitet hver dag hvor en blir svett og andpusten (Ommundsen & Aadland, 2009). Det rettes mer oppmerksomhet mot å øke den hverdagslige fysiske aktiviteten. Dette kan gjøres ved å utføre de hverdagslige oppgavene på en *mindre* effektiv måte, f.eks å gå av bussen et stopp før eller ta trapper istedenfor heis. I henhold til treningsdefinisjonen, vil dette være planlagte og strukturerte endringer med mål om å opprettholde eller bedre fysisk helse, og vil derfor i følge Caspersen mfl. (1985) kunne kalles trening.

NICE (2009) bruker begge begrepene ”fysisk aktivitet” og ”fysisk trening” i sine anbefalinger for behandling av depresjon. Mer spesifikt anbefaler NICE (2009) at

personer med depressive symptomer, eller mild til moderat depresjon, skal få tilbud om et fysisk aktivitetsprogram. Anbefalingene bygger på kunnskap om at trening er bra for folk flest, også deprimerte. Videre er det verdifullt å se på i hvilken grad trening kan fungere som en selvstendig behandlingstilnærming for depresjon, eller som et supplement for å øke effekten av en annen behandling.

Bakgrunn for metaanalysen

Hva er metaanalyser

En metaanalyse er et verktøy i forskning for å sammenfatte resultater fra flere studier på et område for med større sikkerhet kunne si noe om effekt (Borenstein, Hedges, Higgins & Rothstein, 2009). Da potensielle feil og dårlig kvalitet ved enkeltstudier påvirker det samlede resultatet og den totale kvaliteten på metaanalysen, er det viktig å tilstrebe høy kvalitet på studiene som inkluderes i en metaanalyse. Når fundamentale feil blir inkludert i en metaanalyse, er de vanskeligere å oppdage enn når det blir presentert i en enkeltstudie (Borenstein mfl., 2009). Det vil si at feil ved en enkeltstudie ”forsvinner i havet” av data, og gjør skjevheter vanskeligere å oppdage. Det finnes imidlertid enkelte tiltak for å redusere faren for slike skjevheter, blant annet å tilstrebe robust metode.

Robust metode. Noen forskningsdesign anerkjennes som mer egnet enn andre til å besvare forskningshypoteser og kunne si noe om effekt ved intervensjoner. En måte å sikre høy kvalitet i en metaanalyse er å kun inkludere randomiserte kontrollerte studier (Borenstein mfl., 2009). Randomiserte kontrollerte studier (RCT studier) betraktes som det mest robuste forskningsdesignet for hypotesetesting og omtales ofte som ”gullstandard” for å evaluere effekt ved intervensjoner. I en RCT studie fordeles deltakerne tilfeldig i ulike betingelser, og minst en gruppe må være en kontrollbetingelse (Akobeng, 2005).

Det er av betydning at de som stadfester symptomnivå før og etter studien ikke har kjennskap til hvilken intervensjonsgruppe deltakerne de vurderer tilhører, da dette kan påvirke vurderingen (Viswanathan mfl., 2012). Det er dette som kalles blindet utfallsmål. Flere av enkeltstudiene på feltet trening som behandling for depresjon benytter observatørskjemaet HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) som utfallsmål. Det gjør at en ekstern observatør kan stadfeste symptomnivå uten å ha kjennskap til gruppeplassering hos deltakerne, og dette er en fordel.

Ved blindet gruppeplassering (allocation concealment) blir det holdt skjult for deltakerne hvilken gruppe de er fordelt til (Cozby, 2006). Det er ønskelig å holde deltakerne blindet for intervensjonsgruppe og studiehypotese så langt det lar seg gjøre. Om deltakeren er klar over at han eller hun har kommet i gruppa som mottar behandlingen en ønsker å se effekten av, kan dette gi deltakeren en positiv forventning (placebo) eller ønske om å blidgjøre forskeren (såkalt "faking good") (Cozby, 2006). Dette kan gi en effekt som ikke skyldes intervensjonen per se. Dette er særlig viktig å ha i bakhodet dersom utfallsmålet er BDI (Beck Depression Inventory), fordi dette er et selvrappoteringskjema. Det er selvfølgelig vanskelig å holde deltakerne blindet for intervensjonsgruppe når intervensjonen er trening hvor deltakeren selv må delta aktivt, men det er likevel mulig å holde studiehypotesen skjult.

Videre er analysemetoden i henhold til frafall viktig. Å behandle data til personer som faller fra en studie ved å inkludere dem i analysene i den opprinnelige kategorien de var tiltenkt å være i, anses om beste praksis for å ikke få et skjevt bilde av behandlingseffekten. Dette kalles "intention-to-treat" (Borenstein mfl., 2009).

Metaanalyser om trening som intervensjon for depresjon

Det har de siste årene kommet flere metaanalyser om trening som intervensjon for depresjon (Greer & Trivedi, 2009; Perraton, Kumar, & Machotka, 2009; Rethorst, Wipfli, & Landers, 2009; Rimer mfl., 2012; Robertson, Robertson, Jepson, & Maxwell,

2012), men konklusjonene i disse er noe sprikende i henhold til effekt. For eksempel viser Rimer mfl. (2012) en moderat samlet effektstørrelse (Standard Mean Difference = -0.67), mens Rethorst mfl. (2009) viser en stor effektstørrelse ($g = -0.80$) av trening. Metaanalysene bruker forskjellige inklusjonskriterier for studier de har med, noe som gir ulikt antall studier i metaanalysene og som også kan forklare forskjeller i estimat av effekt. Studier som ikke har like rigide inklusjonskriterier ser ut til å vise en større effekt av intervensjonen. For å sikre at det er intervensjonen som i størst grad påvirker den samlede effekten, og ikke særegne trekk ved enkeltstudiene, er det derfor viktig å være stringent i forhold til vurdering av metode i de studiene som inkluderes i metaanalysen.

Cochrane og «Exercise for depression». Cochrane er en uavhengig frivillig organisasjon med det formål å organisere forskning på menneskers helse (The Cochrane Collaboration, oktober, 2013). Cochrane sine publikasjoner blir betraktet som den høyeste standarden for metaanalyser av forskjellige evidensbaserte behandlinger (The Cochrane Collaboration, juni, 2013). På feltet trening som intervensjon for depresjon foreligger det flere metaanalyser utgitt som Cochrane reviews. Den første, skrevet av Lawlor og Hopker, ble publisert i 2001. De videre metaanalysene bygger på denne, og disse versjonene har tittelen "Exercise for depression". Versjonene er utarbeidet av Mead mfl. (2009) og Rimer mfl. (2012). Metaanalysene baserer seg kun på randomiserte kontrollerte studier, og forfatterne har gjort seg flid i å kvalitetssikre forskningen. Disse metaanalysene har den styrken at de i tillegg til å inkludere robuste studier (RCT studier), også gjør egne sensitivitetsanalyser hvor det kun inkluderes studier med særskilte krav til metode (som blindet utfallsmål, blindet gruppeplassering og intention-to-treat).

Da forskjellige metaanalyser viser sprikende estimater av effekt, er det viktig å hyppig oppdatere den samlede kunnskapen rundt emnet for å gi en mer sikker pekepinn

på treningens effektivitet som intervensjon. Oppdatering er også viktig fordi nyere studier har vist seg å benytte seg av mer stringente metoder, som igjen har vist seg å gi andre utfall enn når man har sett på studier med ulik metodestyrke samlet. Så langt vi vet, er det i tidligere metaanalyser ikke undersøkt om trening i kombinasjon med psykofarmaka eller psykoterapi har bedre effekt enn disse behandlingstilnærmingene hver for seg. Vi ønsket å undersøke dette da det ved behandling av depresjon kan være nødvendig å legge til en behandling for å oppnå tilfredsstillende bedring.

Problemstillinger

For å bidra til mer kunnskap på dette feltet, ønsker vi derfor å utføre en ny metaanalyse ved å bygge på metaanalysen «Exercise for depression» av Rimer mfl. (2012), samt legge til noen nye analyser. Problemstillingene våre ble derfor følgende:

- 1) Hvor stor er den antidepressive effekten av fysisk trening på depresjon?
- 2) Gir trening i kombinasjon med psykofarmaka eller psykoterapi bedre effekt enn den tradisjonelle behandlingstilnærmingen alene?

Metode

Bakgrunn for metodiske valg

Videreføring av Cochrane sitt arbeide. Da Cochrane er anerkjent for å utføre grundige metaanalyser av høy kvalitet valgte vi å ta utgangspunkt i deres publisering "Exercise for depression". Mead mfl. (2009) var den siste versjonen av "Exercise for depression" da vi begynte arbeidet med hovedoppgaven våren 2012. Like etter kom versjonen til Rimer mfl. (2012) og vi har valgt å ta utgangspunkt i denne. I denne versjonen var det søkt etter studier frem til og med februar 2010. For en database (Sports Discus) var det ikke gjort nye søk siden 2007, som ble gjort av Mead mfl. (2009). Det er imidlertid blitt publisert nye metodologisk robuste studier på feltet etter dette som vi ønsket å legge til. Ved å legge til nye studier på feltet i en metaanalyse, kan man potensielt bidra med informasjon som kan styrke eller svekke hypotesen om at

trening som intervensjon for depresjon har en effekt eller ikke.

Denne oppgaven inneholder totalt 7 analyser. De fire første bygger videre på noen av Rimer mfl. (2012) sine analyser, mens de tre siste er nye bidrag til feltet. Analysene videreført fra Rimer mfl. (2012) er (1) Trening versus ”ingen intervensjon”, (2) Trening versus kontroll med blindet utfallsmål, (3) Trening versus kontroll, allocation concealment (blindet gruppeplassering), intention-to-treat og blindet utfallsmål, og (4) Trening versus kontroll, oppfølgingsstudier. Vi valgte å fokusere på analyse 1 og 4 fordi de er hovedanalyser hos Rimer mfl. (2012), og analyse 2 og 3 fordi de er sensitivitetsanalyser med særlige krav til metode. Analyse 2 inkluderer studier med blindet utfallsmål, mens analyse 3 i tillegg til dette inkluderer blindet gruppeplassering og intention-to-treat.

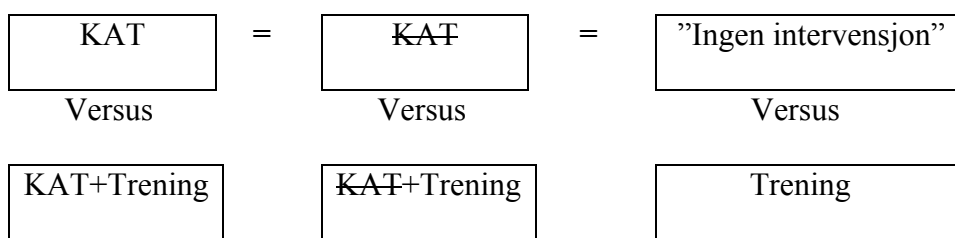
Vi ønsker med andre ord å styrke datamaterialet som foreligger på om trening har en effekt i forhold til kontroll.

Endringer i de videreførte analysene fra Rimer mfl. (2012). Vi har tilstrebet å anvende en robust metodologisk tilnærming i våre analyser, og dessuten legge oss tettest mulig opp til arbeidet gjort av Rimer mfl. (2012). For å styrke datamaterialet måtte vi gjennomgå alle artiklene som tidligere var blitt inkludert i analysene til Rimer mfl. (2012). Underveis i arbeidet gjorde vi likevel noen oppdagelser i deres metaanalyse som vi etter diskusjon med veileder besluttet å endre. I analysene til Rimer mfl. (2012) var det spesielt to studier som pekte seg ut, og som vi valgte å fjerne. Dette var henholdsvis Bonnet (2005) og Orth (1979). Vi ble oppmerksomme på Bonnet (2005) fordi den skilte seg ut som en uteligger i analyse 1. Med en nærmere titt på denne studien, oppdaget vi at deltakerne hadde dystymi og ikke depresjonsdiagnose. Denne studien møter da ikke inklusjonskriteriene. I studien til Orth (1979) var det kun fem deltakere totalt i hele studien. Vi satte åtte deltakere som et inklusjonskriterium, og denne studien ble derfor ekskludert. Det sto i teksten til Rimer mfl. (2012) at studien til

McCann og Holmes (1984) skulle inkluderes i analysene, men denne studien var ikke med i tabellene for analysene. Det viste seg imidlertid at ikke alle deltakerne i studien hadde en depresjonsdiagnose, og den ble derfor ikke tatt med i våre analyser.

Nye analyser. De tre siste analysene i vår metaanalyse er nye bidrag til feltet. Vi tilførte disse for å se på effekten av trening sammenlignet med ingen intervensjon eller venteliste og for å se på effekten av trening i kombinasjonsbehandling.

Trening sammenlignet med venteliste. Rimer mfl. (2012) skriver at rasjonale for at de utførte en ny metaanalyse var at flere metaanalyser på feltet har en rekke metodiske feil. De kritiserer blant annet metaanalysene for å 1) inkludere ukontrollerte og ikke-randomiserte studier, og 2) for å legge sammen data fra studier som sammenligner trening versus ingen behandling med studier som sammenligner trening med andre behandlingsformer. Rimer mfl. (2012) er strenge med å kun anvende RCT studier, men de viderefører det siste punktet for kritikk i sin metaanalyse. I deres analyse 1) Exercise versus 'no treatment', har de både tatt med studier som sammenligner trening versus ulike typer kontrollgrupper (venteliste, placebo, ikke behandling, annen type behandling) og studier som sammenligner trening i kombinasjonsbehandling med annen etablert behandlingsmetode versus kun den etablerte behandlingsmetoden. I denne analysen var det for eksempel flere studier med kombinasjonsbehandling trening og "treatment as usual" (TAU) versus TAU. TAU kan for eksempel være kognitiv atferdsterapi (KAT) eller psykofarmaka. Her er tanken at effekten av kognitiv atferdsterapi gitt til en gruppe (som anses som kontrollgruppa) utligner effekten av denne behandlingsmetoden hos gruppen som mottar kognitiv atferdsterapi og trening i kombinasjonsbehandling.



Figur 1. Fremstilling av tankegangen i analyse 1. Trening versus ”ingen intervensjon”

Det kan tenkes at en slik matematisk måte å betrakte data på, kan gi en skjev fremstilling av data. En metaanalyse med et slikt materiale gir stor heterogenitet i data, samtidig som det ikke med sikkerhet kan sies hva man faktisk ser resultat av.

Det er naturlig å forvente at trening sammenlignet med annen behandling vil gi mindre forskjell i effektstørrelse enn om trening sammenlignes med placebo eller venteliste. I en analyse hvor kontrollgruppene er så heterogene som i analyse 1) Exercise versus ’no treatment’ hos Rimer mfl. (2012), så vil effekten av trening versus annen behandling og trening versus venteliste/placebo utligne hverandre i den samlede effektstørrelsen. Vi ønsker derfor å beregne både effekten av trening sammenlignet med ulike typer kontroll og effekten av trening opp mot kun ventelistekontroll/ingen behandling. Dette vil kunne si noe om både effekten av trening sammenlignet med annen behandling og effekten av trening sammenlignet med ingenting/venteliste, og således gi en klarere pekepinn på treningens effektivitet.

Kombinasjonsbehandling. Videre ønsket vi å se på om trening i kombinasjon med vanlig behandling har bedre effekt enn kun den vanlige behandlingen alene. Med andre ord ville vi se om trening som tilleggsbehandling (add-on) kan ha en fasiliterende effekt på psykofarmaka eller psykoterapi. Dette er så vidt oss kjent ikke gjort tidligere. Vi valgte spesifikt å se på om trening i kombinasjon med psykofarmaka hadde bedre effekt enn psykofarmaka alene (analyse 6), og om trening i kombinasjon med

psykoterapi ville ha bedre effekt enn psykoterapi alene (analyse 7). Dette er analyser som vil øke kunnskapen og gi nye bidrag til feltet.

Kriterier for inklusjon av studier til denne metaanalysen

Vi ønsker å besvare spørsmålet om trening har en antidepressiv effekt alene eller i kombinasjonsbehandling, ved å utføre flere sammenligninger. For å undersøke dette ønsket vi som nevnt å utføre syv ulike analyser.

Studier publisert på norsk, dansk, svensk, engelsk og spansk ble vurdert for inklusjon. Studier publisert på andre språk ble ikke vurdert. Vi har tatt med krav til minimum 8 antall deltakere som et inklusjonskriterium. Dette er jamfør anbefalingene til Turner, Bird og Higgins (2013) etter at de undersøkte statistisk kraft ved studier inkludert i Cochrane metaanalyser, og hvor de konkluderte med at studier med få deltakere kan ekskluderes. Utenom dette kriteriet, er alle de resterende inklusjonskriteriene identiske med Rimer mfl. (2012) sine kriterier.

Type studier. Vi inkluderte bare randomiserte kontrollerte studier (RCT). Ord som "randomly", "randomisation", "random" var tilstrekkelig for å vurdere studien som en RCT.

Type deltakere. Deltakerne var voksne over 18 år, av begge kjønn som ble behandlet både på institusjon og poliklinisk. Deltakerne måtte ha en depresjonsdiagnose, definert av forfatteren med hvilken som helst diagnostiseringsmetode eller grad av depresjon. Studier med deltakere som ikke oppfylte kravene til depresjonsdiagnose ble ikke inkludert. Studier med deltakere som hadde dystymi, fødselsdepresjon eller bipolar lidelse ble ekskludert.

Type intervensjoner. Vi utelot studier med tai-chi, qigong, yoga og lignende som intervensjon, da det kan diskuteres om slike intervensjoner faller innenfor definisjonen for trening og fordi Cochrane har publisert egne metaanalyser for disse

intervensjonene (Rimer mfl., 2012). Studier som gav råd om trening, men hvor et treningsprogram ikke ble tilbudt, ble også ekskludert.

Eksperimentintervensjon. Trening er definert som ”planlagt, strukturert og repeterende kroppsbevegelse som utføres for å forbedre eller opprettholde en eller flere komponenter av fysisk helse” (Thompson, Gordon, & Pescatello, 2009, side 28; vår oversettelse). Eksperimentintervensjonen kunne være en hver form for trening i henhold til definisjonen, det vil si aerob og anaerob trening, som aerobic, jogge, sykle, styrketrening og så videre.

Sammenligningsintervensjon. Eksperimentintervensjon ble sammenlignet med venteliste, placebo, ingen behandling, eller annen type behandling som psykofarmaka, psykoterapi eller alternative intervensjoner. Studier som sammenlignet trening gitt i tillegg til annen intervensjon opp mot kun denne intervensjonen, ble inkludert. Studier som sammenlignet to ulike treningsformer, men ikke hadde noen kontrollgruppe uten trening, ble ekskludert. Det samme for studier hvor målinger ble foretatt like før og etter en treningsøkt (måling av såkalt akutt treningseffekt), eller hvor treningsprogrammet varte under en uke. Studier hvor treningen var en del av kombinasjonsbehandling hvor det er vanskelig å skille effekten av treningen fra de andre komponentene i intervensjonen (for eksempel om to kombinasjonsbehandlinger blir sammenlignet), ble utelatt.

Utfallsmål. Om en studie hadde benyttet flere målingsinstrumenter, brukte vi tall fra den som ble regnet som hovedmålet på depresjon (identifisert av forfatterne som hovedmål, eller første resultat nevnt i sammendrag og resultatdel). Numeriske data måtte være rapportert. Ved kontinuerlige og dikotome mål, ble kontinuerlige skårer benyttet i analysen.

Søkemetoder for å identifisere studier

Da denne metaanalysen bygger videre på metaanalysen ”Exercise for depression” av Rimer mfl. (2012), tok vi utgangspunkt i de samme databasene som de hadde søkt i. Cochrane har publisert metaanalyser på dette temaet siden 2001 med regelmessige oppdateringer. Våre søk går derfor bare tilbake til tidsperioden som metaanalysene ”Exercise for depression” ikke dekker, og som nevnt er dette etter 2007 for databasen Sports Discus, og 2010 for de øvrige databasene. Vi valgte å følge deres søkestrategier så langt det har vært mulig i forhold til tilgang på databaser. Vi hadde løpende korrespondanse på epost med Cochrane for å kvalitetssikre søket vårt. De endringene som vi har gjort som avviker fra deres søk, ble besluttet etter korrespondanse med dem. CCDANCTR er en database vi ikke hadde tilgang på, men ved en endring i søkestrategien for CENTRAL, kunne vi få tilgang til de samme artiklene som ble publisert der fram til august 2011. Endringene i søkestrategi er beskrevet i appendiks 6. Søkestrategiene for de ulike databasene er gjengitt i detalj i appendiks 1, 2, 3, 4 og 5.

Elektroniske søk. Vi gjorde elektroniske søk i følgende databaser:

PsycINFO (fra januar 2010 til oktober 2013)

MEDLINE (fra januar 2010 til oktober 2013)

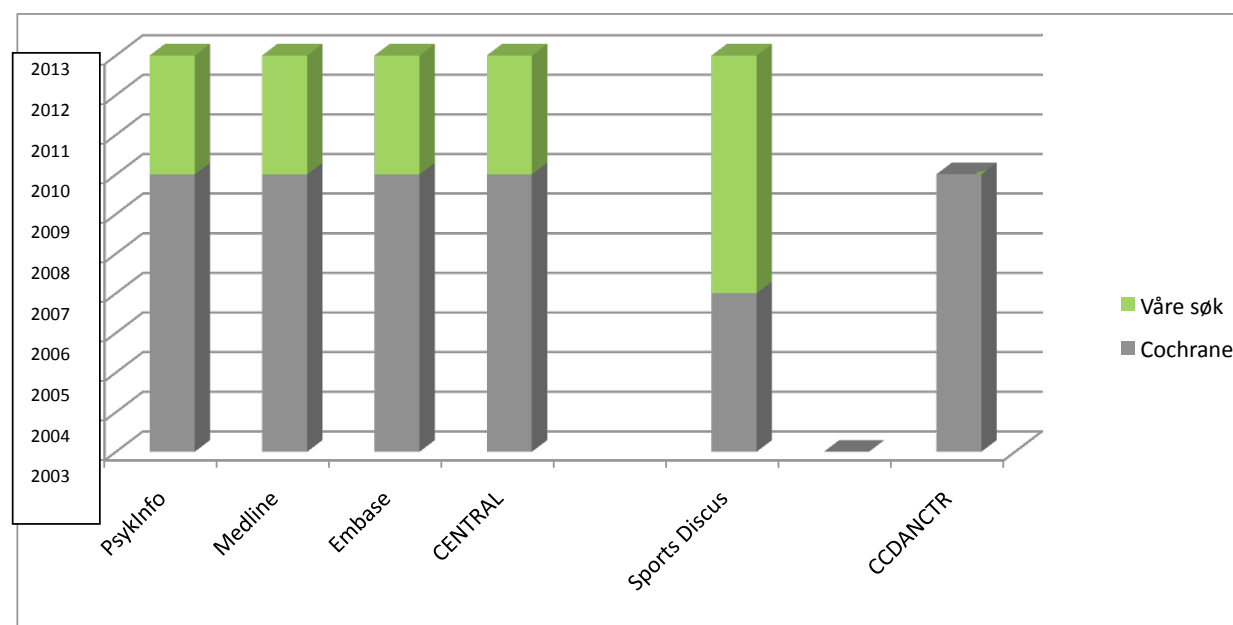
EMBASE (fra januar 2010 til oktober 2013)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (fra januar 2010 til oktober 2013)

Sports Discus (fra januar 2007 til oktober 2013).

Søkene ble gjort direkte i databasene frem til desember 2012. Etter dette og fram til oktober 2013, mottok vi månedlig varsling fra databasene vi benyttet. Sports Discus var en database Universitetet i Bergen ikke hadde tilgang til. Søket ble av denne grunn utført på Universitetet i Agder. Se søylediagrammet på figur 1 for en visuell fremstilling

av de elektroniske søkene.



Figur 1. Søylediagram som viser fra hvilken tidsperiode våre søk (i grønt) er i de forskjellige databasene. Søylene viser bare et utklipp av en tidsperiode, og går bare tilbake til 2002. For de fleste databasene gikk Cochrane sitt søk tilbake til 1950 eller hva de kaller «all times».

Søk i andre kilder. For å finne ut som det var noen studier vi hadde oversett, gikk vi gjennom tre metaanalyser på området (Greer & Trivedi, 2009; Perraton, Kumar, & Machotka, 2009; Robertson mfl., 2012) og referanselistene til de nye studiene inkludert i metaanalysen (de la Cerda, Cervelló, Cocca, & Viciano, J., 2011; Hoffman mfl., 2011; Krogh, Videbech, Thomsen, Gluud, & Nordentoft, 2012; Mota-Pereira mfl., 2011; Shahidi mfl., 2011; Schuch, Vasconcelos-Moreno, Borowsky, & Fleck 2011). Det ble ikke funnet ytterligere studier som ikke allerede forelå i vårt søk.

Videre sendte vi epost til alle hovedforfatterne til de inkluderte studiene for å forhøre om de kjente til upublisert materiale på området eller pågående studier, men ingen hadde noen studier å tilføye. Imidlertid opplyste Krogh (personlig kommunikasjon, 15. august 2013) om at ikke alle deres utfallsmål var publisert enda, uten å si noe mer om hva disse utfallsmålene var. Det må derfor tas høyde for at dette kan ha vært data som burde ha vært inkludert i denne metaanalysen.

Seleksjon av studier

Vi leste abstraktene til de identifiserte studiene individuelt for å ekskludere irrelevante studier. For de studiene som ble identifisert som RCTer fant vi fulltekstversjoner. Disse ble også lest og vurdert individuelt. Inkludering og ekskludering av studier til metaanalysen ble foretatt på grunnlag av de overnevnte inklusjonskriteriene. I de tilfellene hvor vi var usikre eller uenige i vurderingen, kontaktet vi forfatterne av studiene for å få mer utdypende informasjon om studien og metode for å kunne gjøre en vurdering. Om vi fortsatt var usikre, ble det diskutert med en tredjeperson (veileder).

I metaanalysen til Rimer mfl. (2012) er det et inklusjonskriterium at deltakerne må ha depresjonsdiagnose. Hvordan de forholder seg til komorbiditet nevnes ikke, og vi stilte spørsmål om dette til Cochrane. Vi fikk svar om at alle de foregående "Exercise for depression"-artiklene hadde tillatt komorbiditet (Chris Champion, redaktør i CCDAN Editorial base, personlig kommunikasjon 17. juni 2013).

Vi gikk uavhengig av hverandre gjennom karakteristikker for inkluderte studier, som deltakere, intervensjoner, måleinstrument, samt resultater (se appendiks 7).

Vurdering av risiko for skjevhet i de utvalgte studiene. Det er kjent at mindre metodologisk robuste studier tenderer å rapportere en sterkere effekt av en gitt behandling (Higgins & Altman, 2008). Når man utfører en metaanalyse på randomiserte kontrollerte studier er det nyttig å vurdere risiko for skjevhet (risk of bias) i studiene. Risiko for skjevhet er en systematisk feil som går bort fra sannheten, enten i selve resultatene eller i tolkningen av resultatene (Higgins & Altman, 2008). Ved å vurdere risiko for skjevhet, kan en stadfeste hvor sannsynlig det er at studiedesignet og utførelsen av studiet har hindret skjevheter i å oppstå (Viswanathan mfl., 2012). En god måte å gjøre dette på, er at flere forfattere gjør en slik vurdering uavhengig av hverandre. Uavhengig av hverandre foretok vi derfor en vurdering av "risiko for

skjevhet” for de inkluderte studiene. Der hvor vi var uenige, diskuterte vi dette og kontaktet forfatterne for å få mer informasjon for å mer presist kunne gjøre en vurdering. Analyse 2 og 3 baserer seg på studier av ekstra høy metodologisk kvalitet.

Karakteristika som ble vurdert var om studiene hadde skjevhet i seleksjon (random sequence generation), om plasseringen i gruppene ble skjult (allocation concealment), om deltakerne var uvitende om hvilken intervensjonsgruppe de tilhørte (blinding av deltakere), om de som leverte intervensjonen var uvitende til hvilken gruppe deltakerne tilhørte (blinding), om personen som vurderte symptomnivå var uvitende om hvilken gruppe deltakerne tilhørte (blind assessment), om alle forhåndsspesifiserte utfallsmål ble brukt (incomplete outcome data) og rapportert (selektiv rapporteringsbias), og hvordan manglende data ble håndtert (intention-to-treat, last observation carried forward). For en oversikt over vurdering av risiko for skjevhet, se appendiks 7.

Analyser

Analyser videreført fra Rimer mfl. (2012). Ved å legge studier til allerede eksisterende materiale kan man som nevnt over styrke evidensen, og vi kan altså med større sikkerhet si om en intervensjon er effektiv eller ikke sammenlignet med en annen betingelse. Vi videreførte fire analyser fra Rimer mfl. (2012):

Analyse 1) Trening versus ”ingen intervensjon” tilsvarer deres analyse 1.1.

”Comparison 1 Exercise versus ’no treatment’, Outcome 1 Reduction in depression symptoms post-treatment”.

Analyse 2) Trening versus kontroll, blindet utfallsmål, tilsvarer deres analyse 6.5.

“Comparison 6 Exercise versus control: sensitivity analyses, Outcome 5 Reduction in depression symptoms post-treatment: studies with blinded outcome assessment”.

Analyse 3) Trening versus kontroll, allocation concealment, intention-to-treat og blindet utfallsmål tilsvarer deres analyse 6.6. “Comparison 6 Exercise versus control: sensitivity analyses, Outcome 6 Reduction in depression symptoms post-treatment:

allocation concealment, intention-to-treat, blinded outcome”.

Analyse 4) Trening versus kontroll, oppfølging tilsvarende deres analyse 1.2. “Comparison 1 Exercise versus ‘no treatment’, Outcome 2 Reduction in depression symptoms follow-up”.

Nye analyser. Videre utførte vi tre analyser som ikke tidligere er foretatt i ”Exercise for depression” metaanalysene. De nye analysene er følgende:

Analyse 5) Trening versus ingen intervensjon/venteliste

Analyse 6) Trening + psykofarmaka versus psykofarmaka

Analyse 7) Trening + psykoterapi versus psykoterapi

For å tilfredsstille kravet til kontrollgruppe i analyse 5 ble kun studier hvor trening ble sammenlignet med ingen behandling eller venteliste inkludert. Analyse 6 og 7 ble utført som et tillegg for å se om trening i kombinasjonsbehandling vil fasilitere bedring.

Gjennomgang av de inkluderte studiene i metaanalysen til Rimer mfl. (2012).

For å kunne dekke hele tidsperioden for både Rimer mfl. (2012) og våres søk, ønsket vi å bruke relevante studier inkludert i deres metaanalyse, samt studiene identifisert gjennom vårt søk, for å utarbeide de tre nye analysene. Flere av studiene hos Rimer mfl. (2012) var flerarmet, og vi måtte identifisere hvilke grupper og tall innad de forskjellige studiene som passet de nye analysene. Dette ble gjort på bakgrunn av metodebeskrivelsene i de aktuelle artiklene og doktorgrader. Vi samlet derfor inn alle originalartiklene og leste gjennom dem i fulltekst.

I analyse 5) Trening versus ingen intervensjon/venteliste, ønsket vi å sammenligne trening med venteliste eller ingen behandling. En del studier som var inkludert av Rimer mfl. (2012) i deres analyse 1, var derfor ikke relevante for den nye analysegruppen. Studiene ble ikke tatt med i analyse 5 fordi kontrollgruppen fikk behandling med kognitiv terapi (Fremont & Craighead, 1987; Reuter, Mutrie, & Harris,

1984), psykofarmaka (Blumenthal mfl., 1999; Pulu mfl., 2007), eller ”vanlig behandling” (Brenes mfl., 2007; Nabkasorn mfl., 2005; Sims mfl., 2009; Singh mfl., 2005; Veale mfl., 1992; Williams & Tappen, 2008). Vi tok heller ikke med studier hvor kontrollgruppa inneholdt en form for placebo som placebopille (Blumenthal mfl., 2007), meditasjon (Klein mfl., 1985), sosial aktivitet (Knubben mfl., 2007; Martinsen, Medhus, & Sandvik, 1985; Mather mfl., 2002), avslapningsøvelser (Krogh, Saltin, Gluud, & Nordentoft, 2009), tøyningsklasser (Chu, 2008; Dunn mfl., 2005; Foley mfl., 2008) og helseseminarer (Singh, Clements, & Fiatarone, 1997).

Ved gjennomlesning av studiene, oppdaget vi noen elementer som ikke stemte overens med Rimer mfl. (2012) sin beskrivelse av karakteristika ved deres inkluderte studier. Dette gjaldt blant annet studien til Pulu mfl. (2007), som ble beskrevet som bestående av en treningsgruppe og en kontrollgruppe, men som viste seg å være psykofarmaka i kombinasjon med trening versus psykofarmaka. Derfor ble denne studien inkludert i analyse 6) Trening + psykofarmaka versus psykofarmaka, men ikke i analyse 5) Trening versus ingen intervensjon/venteliste. Videre ble det ikke nevnt i deres karakteristika at kontrollgruppen hos Brenes mfl. (2007) fikk vanlig behandling. Dette gjorde at vi ikke kunne bruke denne studien i analyse 5.

Dataprogram og statistisk modell. Programmet «Comprehensive Meta-Analysis version 2» (Biostat Inc.) ble benyttet da programmet er spesielt designet for å kunne utføre metaanalyser (Borenstein mfl., 2009). Vektet gjennomsnitt av effekt er beregnet med den statistiske modellen random-effects model (REM). REM ble benyttet til fordel for fixed-effect model (FEM) fordi det er forventet høy grad av heterogenitet da utvalgene i de forskjellige studiene kommer fra forskjellige populasjoner, intervensjonen varierer og utfall måles med forskjellige instrumenter. Høy heterogenitet er i tråd med de fleste metaanalyser på området (Greer & Trivedi, 2009; Perraton, Kumar, & Machotka, 2009; Rethorst, Wipfli, & Landers, 2009; Rimer mfl., 2012;

Robertson mfl., 2012). Antagelsen i FEM er at det er kun en sann effektstørrelse som ligger under alle studiene i analysen. Antakelsen i REM er at hvert av studiene inkludert rapporterer en distribusjon av sanne effektstørrelser, altså at den sanne effekten kan variere fra studie til studie. Den samlede variansen er ofte høyere ved bruk av REM enn ved FEM på grunn av denne antakelsen, og en implikasjon av dette er at studiene i REM blir vektet opp hvis de har små utvalg og vektet ned hvis de har mange deltakere (Borenstein mfl., 2009).

Måling av behandlingseffekt. Hedges g har vist seg å være mer presis enn Cohens d i utregningen av standardisert forskjell av gjennomsnittene ved små utvalg (Borenstein mfl., 2009). Vi valgte å ikke benytte (rå) ustandardiserte gjennomsnittlig forskjell « D » fordi studiene i metaanalysen vår ikke bruker samme skala på utfallsmål. Hedges g ble derfor benyttet som mål på effektstørrelse, og dette målet er sammenlignbart med SMD som blir brukt som mål på effektstørrelse i metaanalyser fra Cochrane (Deeks, Higgins, & Altman, 2011).

Schünemann mfl. (2008) sin tommelfingerregel for tolkning av effektstørrelse peker effektstørrelse på 0.2 mot en liten effekt, 0.5 viser moderat effekt og 0.8 viser en stor effekt. Signifikansnivået ble satt til $p < 0.05$.

Måling av heterogenitet. Heterogenitetsanalyser utføres for å undersøke om det er "ekte" forskjeller som observeres i resultatene (fordi studiene kommer fra ulike populasjoner av studier) eller om variasjon i effektstørrelser skyldes variasjoner innad i studiene eller rene tilfeldigheter. Q -statistic og I^2 er de mest brukte analyseformatene av heterogenitet, samtidig som de også er anbefalt ved metaanalyser av komplekse intervensjoner (Borenstein mfl., 2009). Vi valgte derfor å bruke Q -statistic sammen med I^2 . Q forteller oss om det er heterogenitet i resultatene, mens I^2 forteller oss om graden av heterogenitet. I^2 er altså proporsjonen av den observerte variansen (Q) som reflekterer en reel forskjell i effektstørrelse. En I^2 verdi på 25 kan brukes som norm for

lav heterogenitet, 50 for moderat heterogenitet og 75 for høy heterogenitet (Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003). En p-verdi på 0.1 eller mindre for I^2 indikerer signifikant heterogenitet (Rimer mfl., 2012).

Publikasjonsskjevhet. Man kan anta at det finnes en formidlingskjevhet i forskningen. Hvilke studier som blir publisert styres ofte av størrelsen på effekten av en gitt intervensjon. En kan derfor anta at det eksisterer studier som ikke er publisert fordi de ikke rapporterer noen særlig effekt av intervensjonen (Borenstein mfl., 2009). For å undersøke og korrigere for denne skjevheten i publikasjoner utførte vi trim and fill algoritme, fail-safe N analyse og funnel plot. Trim and fill algoritme er en måte å estimere hvor mange studier som teoretisk sett eksisterer på feltet, men som ikke har kommet med i analysen. Fail-safe N estimerer hvor mange studier med støtte til nullhypotesen som er nødvendig før resultatet i metaanalysen ikke lenger er statistisk signifikant. Funnel plot gjør det mulig å se spredningen av de inkluderte studiene i metaanalysen med effektstørrelse horisontalt og studiestørrelse vertikalt (Borenstein mfl., 2009).

Resultater

Resultat av søk

Søkene i de forskjellige databasene hvor vi søkte tilbake til 2010 gav til sammen 2394 treff. Av disse, identifiserte referanseprogrammet Endnote 399 duplikater slik at vi sto igjen med 1995 treff. I databasen Sports Discus fikk vi 56 treff, etter slettet duplikat var det 55 treff. Frem til 1. oktober 2013 fikk vi månedlige oppdateringer på søkene våre i de respektive databasene, hvor det totalt var tre nye artikler som var relevante (Kemp mfl., 2012; Mata mfl., 2013; Yu, 2012). Dette gav oss til sammen 2053 artikler.

Gjennomgang av studier. Vi gikk gjennom alle artikkelene og evaluerte titler og sammendrag for å stadfeste relevans. Blant artikkelene ble det oppdaget flere duplikater som Endnote ikke hadde fått med seg (blant annet fordi det var publisert som både

elektroniske artikler og i papirform i tidsskrift). Vi fant også studier som allerede var vurdert i de tidligere "Exercise for depression" metaanalysene, samt noen studier som var publisert før 2007. Etter den første grovsorteringen sto vi igjen med 117 artikler. Av disse viste en artikkel seg å være en teoretisk artikkel og ikke en studie (Liu & Ziegelstein, 2010). To studier lykkes vi ikke å få tak i som fulltekstversjon (Gotta, 2010; Heimbeck & Hölter, 2012). Den første var en upublisert doktorgradsavhandling, og var ikke mulig å kjøpe inn da den var tiltenkt å publiseres. Den andre artikkelen var en studie publisert på tysk, som ved nærmere gjennomlesning av abstraktet ikke viste seg å være aktuell fordi den ikke møtte inklusjonskriteriene. To artikler var studieprotokoller som avventer resultater (Carter, Callaghan, Khalil, & Morres, 2012; Kruisdijk, Hendriksen, Tak, Beekman, & Hopman-Rock, 2012). Disse studiene var derfor ikke mulig å vurdere.

Uavhengig vurdering av studier på bakgrunn av inklusjonskriterier. Etter denne prosessen sto vi igjen med 112 artikler som vi leste igjennom i fulltekst og vurderte på grunnlag av inklusjonskriteriene. For å kvalitetssikre arbeidet med utvelgelsen gjorde vi dette uavhengig av hverandre. Det samlede resultatet av denne prosessen vil bli presentert, men uten beskrivelse av selve prosessen.

Vi ekskluderte totalt 106 artikler. En fullstendig oversikt over grunner for eksklusjon er i appendiks 8.

Ekskludert grunnet manglende depresjonsdiagnose. I forhold til inklusjonskriteriet om depresjon, ble 51 studier ekskludert grunnet manglende depresjonsdiagnose hos deltakerne (Annesi & Gorjala, 2010; Cassilhas, Antunes, Tufik, & de Mello, 2010; Chen, Stevinson, Ku, Chang, & Chu 2012; Christensen, Dall, Prescott, Pedersen, & Gustafsson, 2012; Collins mfl., 2011; Conradsson, Littbrand, Lindelof, Gustafson, & Rosendahl, 2010; Dalgas mfl., 2010; De Zeeuw, Tak, Dusseldorp, & Hendriksen, 2010; Effing, Zielhuis, Kerstjens, Valk, & Palen, 2011;

Eldridge, Dawber, & Gray, 2011; Harris, Eng, Miller, & Dawson, 2010; Heim, 2011; Hoffman mfl., 2010; Hughes mfl., 2010; Imayama mfl., 2011; Johannesson, Simrén, Strid, Bajor, & Sadik, 2011; Kemp mfl., 2012; Kline mfl., 2012; Lee mfl., 2010; Legrand & Hauze, 2007; Legrand & Thatcher, 2011; Lim & Hong, 2010; Lincoln, Shepherd, Johnson, & Castaneda-Sceppa, 2011; Maci mfl., 2012; Mailey mfl., 2010; Marzolini, Jensen, & Melville 2009; McAuley, White, Rogers, Motl, & Courneya, 2010; McGale, McArdle, & Gaffney 2011; Mehnert mfl., 2011; Melnyk mfl., 2009; Mendes mfl., 2010; Middleton mfl., 2012; Moros mfl., 2010; Mortazavi mfl., 2012; Murtezani, Hundozi, Orovcaneć, Sllamniku, & Osmani, 2011; Norman, Sherburn, Osborne, & Galea, 2010; Reid mfl., 2010; Robledo-Colonia, Sandoval-Restrepo, Mosquera-Valderrama, Escobar-Hurtado, & Ramírez-Vélez, 2012; Rosenberg mfl., 2010; Saarto mfl., 2012; Sabapathy, Minahan, Turner, & Broadley, 2011; Sañudo mfl., 2010; Sañudo, Galiano, Carrasco, de Hoyo, & McVeigh, 2011; Scheewe mfl., 2011; Sprod, Hsieh, Hayward, & Schneider, 2010; Williams mfl., 2008; Wise, Hoffman, Powell, Bombardier, & Bell, 2012; Yang, Tsai, Huang, & Lin. 2011; Yu, 2012; Østerås, Østerås, & Torstensen, 2012). I 20 studier hadde ikke alle deltakerne depresjonsdiagnose (Blumenthal mfl., 2012a; Blumenthal mfl., 2012b; Bratås, Espnes, Rannestad, & Walstad, 2010; Çakit mfl., 2010; Faulconbridge mfl., 2012; Holmgren, Gosman-Hedstrom, Lindstrom, & Wester, 2010; Korstjens mfl., 2011; Lvinger mfl., 2011; Lopez –Rodriguez, Castro-Sánchez, Fernández-Martínez, Matarán-Peñarrocha, & Rodríguez-Ferrer, 2012; Meshcheryakova, Belevskiy, Cherniak, & Semashko, 2010; Midtgaard mfl., 2011; Mosquera-Valderrama, Robledo-Colonia, & Ramirez-Velez, 2012; Murphy mfl., 2012; Özdemir mfl., 2010; Penttinen mfl., 2011; Perna mfl., 2010; Pinninger, Brown, Thorsteinsson, & McKinley, 2012; Pischke, Frenda, Ornish, & Weidner, 2010; Sturm mfl., 2012; Van Citters mfl., 2010). I 7 studier var det ikke klart om deltakerne hadde depresjonsdiagnose (Akandere & Demir 2011; Khallaf & Fathy,

2011; Kouidi mfl., 2010; Mata, Hogan, Joormann, Waugh, & Gotlib, 2013; Rethorst, Landers, Nagoshi, & Ross, 2010; Rethorst, Moynihan, Lyness, Heffner, & Chapman, 2011; Sañudo 2012). For studiene hvor vi var usikre på depresjonsdiagnose, sendte vi mail til forfatterne for å spørre om formaliteten i diagnosen. Å etterspørre denne informasjon viste seg å være viktig da vi for majoriteten av disse studiene fikk til svar at de ikke hadde depresjon.

Ekskludert grunnet design. Flere studier ble ekskludert fordi de ikke var RCT studier. Fem av disse studiene var ikke randomiserte (Dereli & Yaliman, 2010; Gutiérrez mfl., 2012; Justine & Hamid, 2010; Milani, Lavie, Mehra, & Ventura, 2011; Silveira mfl., 2010). En studie ble beskrevet av forfatterne som kvasi-eksperimentelt (Hemat-Far, Shahsavari, & Mousavi, 2012). Da forfatterne ikke svarte på mail angående metode, ekskluderte vi denne studien siden vi var usikre på om den tilfredsstilte kravet til randomisering. Videre manglet 8 studier kontrollgruppe (Beckie, Beckstead, Schocken, Evans, & Fletcher, 2011; Callaghan, Khalil, Morres, & Carter, 2011; Chan, Immink, & Hillier, 2012; Craft, Freund, Culpepper, & Perna, 2007; Greenwood mfl., 2012; Kerr mfl., 2008; Mata mfl., 2012; White, Kendrick, & Yardley, 2009).

Ekskludert grunnet mangler i henhold til de øvrige inklusjonskriteriene. En studie ble ekskludert da deltakerne var under 18 år (Roshan, Pourasghar, & Mohammadian, 2011). Ti studier tilfredsstilte ikke kravene til treningsintervensjon (Arcos-Carmona mfl., 2011; Casañas mfl., 2012; Chalder mfl., 2012; Garcia-Toro mfl., 2012; Gary, Dunbar, Higgins, Musselman, & Smith, 2010; Ma mfl., 2010; Martiny mfl., 2012; McClure mfl., 2011; Piette mfl., 2011; Watkins mfl., 2012), og i en studie varte treningsintervensjonen kun en uke (Schwarz mfl., 2012). To studier vurderte vi til å ikke ha tilfredsstillende kontrollgruppe (Toups mfl., 2011; Trivedi mfl., 2011).

Ekskludert grunnet manglende utfallsmål og rapportering. En studie (Oeland, Laessoe, Olesen, & Munk-Jørgensen, 2010) rapporterte ikke utfallsmålene på Hamilton

Depression Scale selv om det i artikkelen ble oppgitt som et forhåndsbestemt utfallsmål. Kontrollgruppen var heller ikke beskrevet. Vi sendte mail to ganger å få tak i denne informasjonen. Vi fikk ikke svar, og det ble derfor avgjort å ekskludere studien.

Pågående studier. For å være sikker på at vi ikke gikk glipp av noen studier, så gikk vi igjennom lista til Rimer mfl. (2012) på studier under ”ongoing” og ”waiting assessment”. Av disse tilfredstilte studien til Shahidi mfl. (2011) inklusjonskriteriene og ble inkludert. Vi fant artiklene til McClure mfl. (2011) (referert til som McClure 2008 hos Rimer mfl., 2012), Blumenthal mfl. (2012b) (referert til som UPBEAT 2006 hos Rimer mfl., 2012), Chalder mfl. (2012) (referert til som TREAD-UK 2010 hos Rimer mfl., 2012), Annesi og Gorjala (2010), og Gary mfl. (2010). De overnevnte artiklene ble imidlertid ekskludert da de av ulike grunner ikke kvalifiserte for inklusjon. Referansen på Ellard, Taylor, Parsons og Thorogood (2008) (referert til som OPERA 2008 hos Rimer mfl., 2012) viste seg å være en protokoll og vi fant ikke resultater fra gjennomført studie. Referansen på Ciocon og Galindo-Ciocon (2003) var fra en konferanse, og vi lyktes ikke i å finne en publisert artikkel på studien. Ingen nye studier fra gjennomgangen av pågående studier oppfylte kravene for inklusjon.

Karakteristika ved inkluderte studier

Totalt sto vi igjen med 6 nye studier som vi la til i metaanalysen (de la Cerda mfl., 2011; Mota-Pereira mfl., 2011; Shahidi mfl., 2011; Schuch mfl., 2011; Hoffman mfl., 2011; Krogh mfl., 2012). Se appendiks 7 for nærmere karakteristika av disse studiene.

Utfallsmål. I de nye inkluderte studiene i analysene, ble endring målt med Beck Depression Inventory (de la Cerda mfl., 2011; Mota-Pereira mfl., 2011), Hamilton Rating Scale for Depression (Hoffman mfl., 2011; Krogh mfl., 2012; Mota-Pereira mfl., 2011; Schuch mfl., 2011) og Yesaver Geriatric Depression Scale (Shahidi mfl., 2011). To av studiene brukte dikotome mål i tillegg til de kontinuerlige (de la Cerda

mfl., 2011; Hoffman mfl., 2011), og de kontinuerlige utfallsmålene ble derfor benyttet. Utfallsmål i studier fra de tidligere metaanalysene ”Exercise for depression” er redegjort for i Rimer mfl. (2012), og vil derfor ikke gjentas her.

Kombinasjonsintervensjoner. I kombinasjonsbehandlingsgruppen som fikk både trening og psykofarmaka, var det forskjell i hvilken type psykofarmaka de forskjellige deltakerne i de forskjellige studiene fikk. En studie hadde deltakere som mottok forskjellige typer psykofarmaka (selektiv serotonin reopptakshemmere; SSRI, selektiv noradrenalin reopptakshemmere; SNRI, noradrenalin reopptakshemmere, NARI og trisykliske antidepressiva; TCA) I to studier fikk alle deltakerne SSRI (Blumenthal, mfl., 1999; de la Cerda mfl., 2011). Videre var det to av studiene som ikke oppga hvilken type psykofarmaka deltakerne mottok (Mota-Pereira mfl., 2011; Schuch mfl., 2011), og denne informasjonen var ikke mulig å få tak i tross kontakt med forfatterne.

I kombinasjonsbehandlingsgruppen trening og psykoterapi ble det gitt kognitiv terapi, kognitiv atferdsterapi og psykologisk rådgivning.

Inkludering av studier i analysene

Analysene vi bygger videre på. I analyse 1) Trening versus ”ingen intervensjon” er det totalt 31 studier etter at de la Cerda mfl. (2011), Krogh mfl. (2012), Mota-Pereira mfl. (2011), Schuch mfl. (2011) og Shahidi mfl. (2011) ble lagt til. I analyse 2) Trening versus kontroll blindet utfallsmål, ble Krogh mfl. (2012) og Mota-Pereira mfl. (2011) lagt til, og det er totalt 11 studier i denne analysen. Videre ble Krogh mfl. (2012) lagt til analyse 3) Trening versus kontroll, allocation concealment, intention-to-treat, blindet utfallsmål. Det ble dermed 5 studier totalt i denne analysen. Hoffman mfl. (2011) var en oppfølgingsstudie av studien til Blumenthal mfl. (1999), og ble følgelig lagt til analyse 4) Trening versus kontroll, oppfølging. Studien var firearmet, og vi benyttet data fra gruppen som Rimer mfl. (2012) hadde hentet data fra tidligere. Dette ga en total på åtte studier i denne analysen. Tid for når

oppfølgingsdataene ble samlet inn varierte mellom de forskjellige studiene fra 4 måneder (Fremont & Craighead, 1987; Hoffman mfl., 2011) til 26 måneder (Singh mfl., 1997). De øvrige studiene rapporterte data etter 6 måneder (Gary mfl., 2010; Sims mfl., 2009), 9 måneder (Klein mfl., 1985), 10 måneder (Blumenthal mfl., 1999), 12 måneder (Krogh mfl., 2009), og etter 34 uker (Mather mfl., 2002).

Nye analyser . For analyse 5) Trening versus ingen intervensjon/venteliste fant vi syv studier fra Rimer mfl. (2012) som sammenlignet trening med ingen behandling eller venteliste (Doyme mfl., 1987; Epstein, 1986; Hess-Homeier, 1981; McNeil, LeBlanc, & Joyner, 1991; Mutrie, 1988; Setaro, 1985). I vårt søk var det en studie som sammenlignet trening med ingen behandling eller venteliste (Shahidi mfl., 2011), og som ble lagt til analysen. Til sammen ble det syv studier i analysen.

For analyse 6) Trening+ psykofarmaka versus psykofarmaka var det to studier fra Rimer mfl. (2012) som kvalifiserte (Blumenthal mfl, 1999; Pilu mfl., 2007). Det nye søket identifiserte tre studier med kombinasjonsbehandling trening og psykofarmaka (de la Cerda mfl., 2011; Mota- Peireira mfl., 2011; Schuch mfl., 2011). Det ble da totalt fem studier i denne analysen.

For analyse 7) Trening + psykoterapi versus psykoterapi, var det 4 studier fra Rimer mfl. (2012) som kvalifiserte og som ble lagt til (Fremont & Craighead, 1987; Reuter mfl., 1984; Setaro, 1985; Veale mfl., 1992). Søket vårt bidro ikke med ytterlige studier til denne analysen.

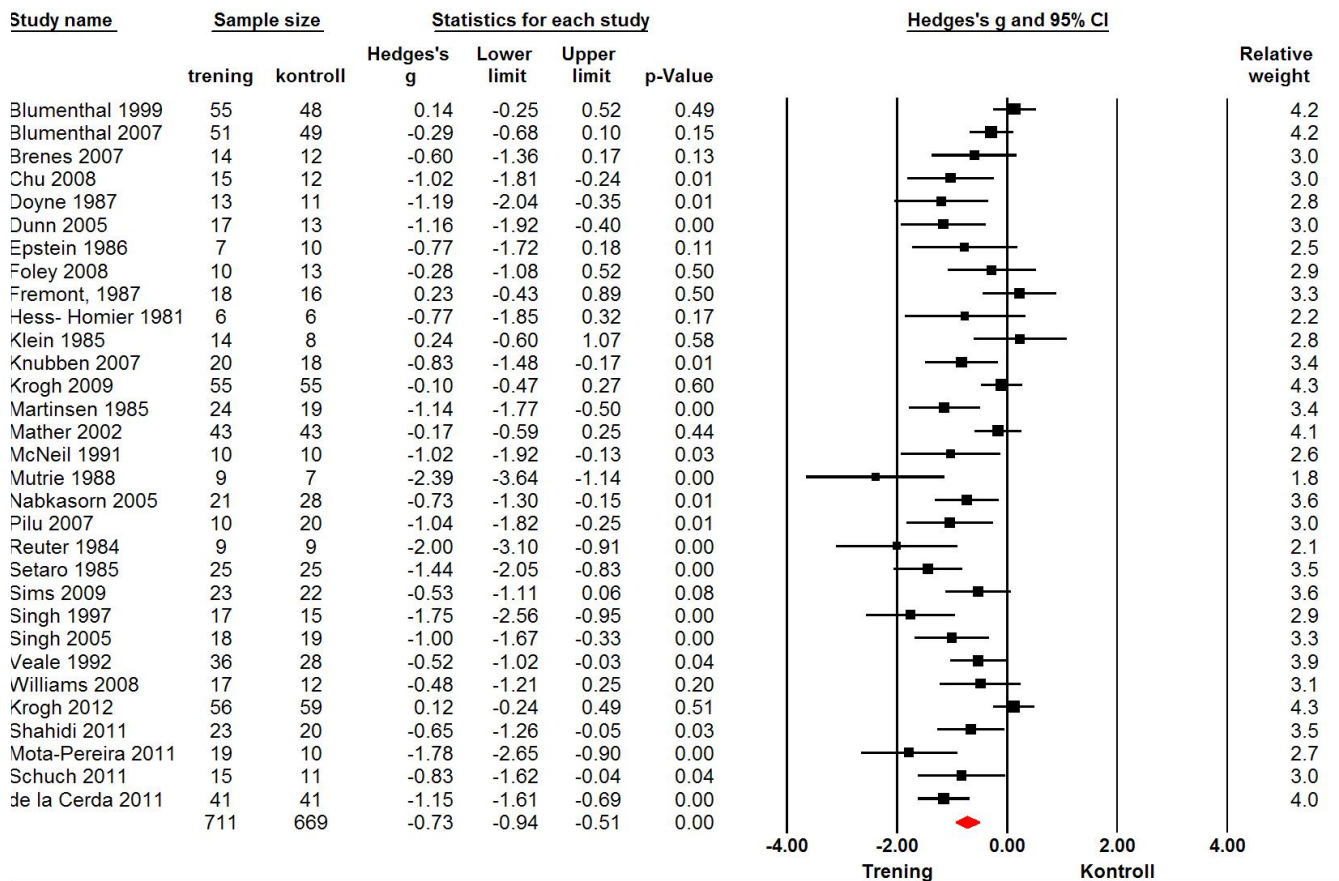
Effekt av intervensjonene

Totalt 32 studier ble inkludert i metaanalysen.

Analyse 1) Trening versus ”ingen intervensjon”. 31 studier (1380 deltakere) ble inkludert i denne analysen. Reduksjon i depressive symptomer etter behandling viste en moderat signifikant effekt på -0.73 ($p < 0.00$ CI 95%= -0.94 til -0.51) (SMD= -0.75, CI95%= -0.94 til -0.51) til fordel for trening. Heterogeniteten er signifikant og som

forventet svært høy ($Q= 106.64, df(Q)= 30, p> =0.00, I^2= 71.87$) i effekt mellom studiene. Se tabell 1.

Analyse 1: Trening versus "ingen intervensjon"

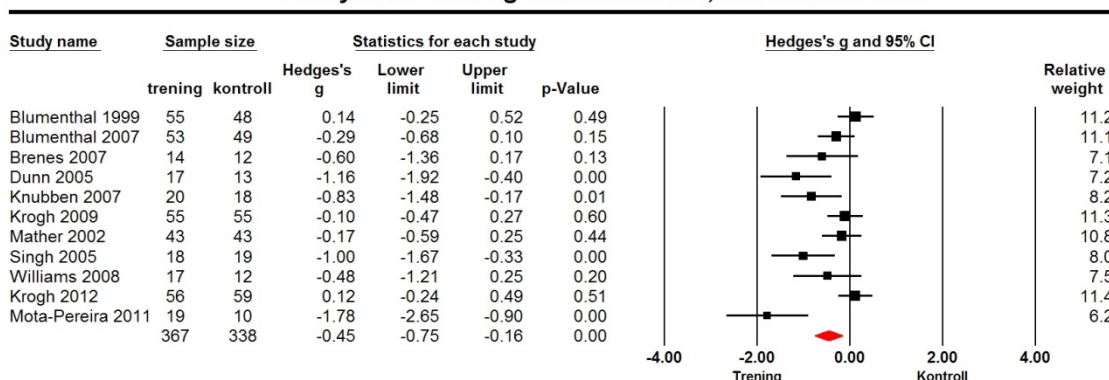


Tabell 1. Forest plot for analyse 1) Trening versus "ingen intervensjon".

Analyse 2) Trening versus kontroll, blindet utfallsmål. 11 studier (705

deltakere) ble inkludert i analysen med studier som hadde blindet utfallsmål på sammenligningen mellom trening versus kontroll. Reduksjon i depressive symptomtrykk etter behandling ga en samlet effekt målt på -0.45 ($p < 0.00, CI 95\% = -0.75$ til -0.16) (SMD = -0.46, 95% konfidensintervall -0.76 til -0.16). Dette indikerer en liten til moderat effekt til fordel for trening. Det er en høy og signifikant heterogenitet ($Q= 34.87, df(Q)= 10, p> =0.00, I^2= 71.32$) i effekt mellom studiene. Se tabell 2.

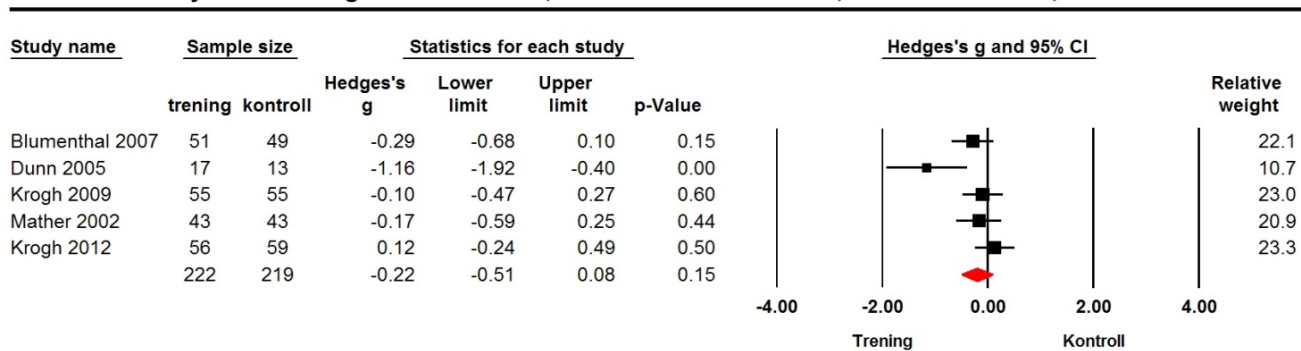
Analyse 2: Trening versus kontroll, blindet utfallsmål



Tabell 2. Forest plot for analyse 2) Trening versus kontroll, blindet utfallsmål.

Analyse 3) Trening versus kontroll allocation concealment, intention-to-treat, blindet utfallsmål. 5 studier (441 deltakere) ble inkludert i analysen med studier som hadde blindet gruppeplassering, blindet utfallsmål og intention-to-treat analyse på sammenligningen mellom trening versus kontroll. Reduksjon i depressive symptomtrykk etter behandling i denne analysen ga en samlet effekt på -0.22 ($p < 0.15$, CI 95%= -0.51 til 0.08) (SMD = -0.217, CI95%= -0.52 til 0.08). Effekten er liten og ikke signifikant. Heterogeniteten i effekt mellom studiene er moderat og signifikant ($Q=9.44$, $df(Q)=4$, $p>=0.05$, $I^2=57.65$). Se ta

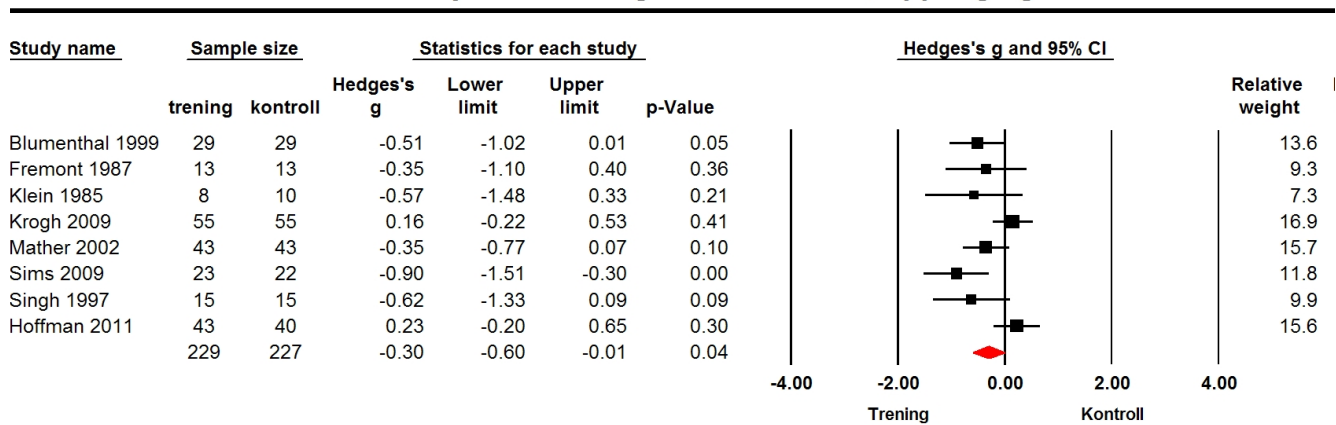
Analyse 3: Trening versus kontroll, allocation concealment, intention-to-treat, blindet utfallsmål



Tabell 3. Forest plot for Analyse 3) Trening versus kontroll, allocation concealement, intention-to-treat, blindet utfallsmål.

Analyse 4) Trening versus kontroll, oppfølging. 8 studier (456 deltakere) ble inkludert i analysen av oppfølgingsstudier på sammenligningen av effekten mellom trening versus kontroll. Reduksjon i depressive symptomer etter behandling i oppfølgingsstudier ga en samlet effekt på -0.30 ($p < 0.04$, CI 95%= -0.60 til 0.01) (SMD = -0.32, CI95%= -0.61 til 0.03) til fordel for trening. Dette indikerer en liten og signifikant effekt for trening som intervensjon for depresjon i oppfølgingsmålinger. Heterogeniteten i effekt mellom studiene er signifikant og moderat ($Q= 16.45, df (Q)= 7, p > =0.02, I^2= 57.45$). Se tabell 4.

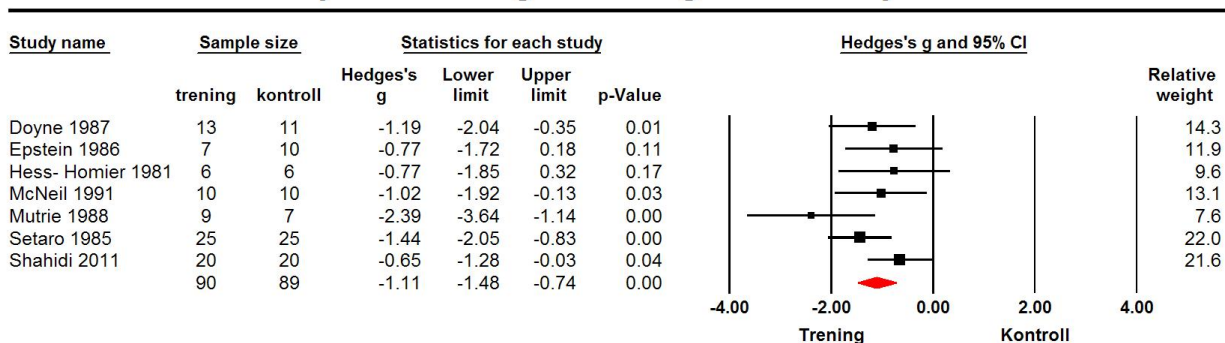
Analyse 4: Trening versus kontroll, oppfølging



Tabell 4. Forest plot for analyse 4) Trening versus kontroll, oppfølging.

Analyse 5) Trening versus ingen intervensjon/venteliste. 7 studier (179 deltakere) ble inkludert i denne analysen. Reduksjon i depressive symptomer etter behandling sammenlignet med ingen intervensjon/venteliste ga en samlet effekt på -1.11 ($p < 0.00$, CI 95%= -1.48 til -0.74) (SMD = -1.15 , CI95%= -1.53 til -0.76). Dette indikerer en stor signifikant effekt for trening som intervensjon for depresjon. Heterogeniteten er lav og ikke lenger signifikant ($Q= 8.14, df (Q)= 6, p > =0.23, I^2= 26.26$). Se tabell 5.

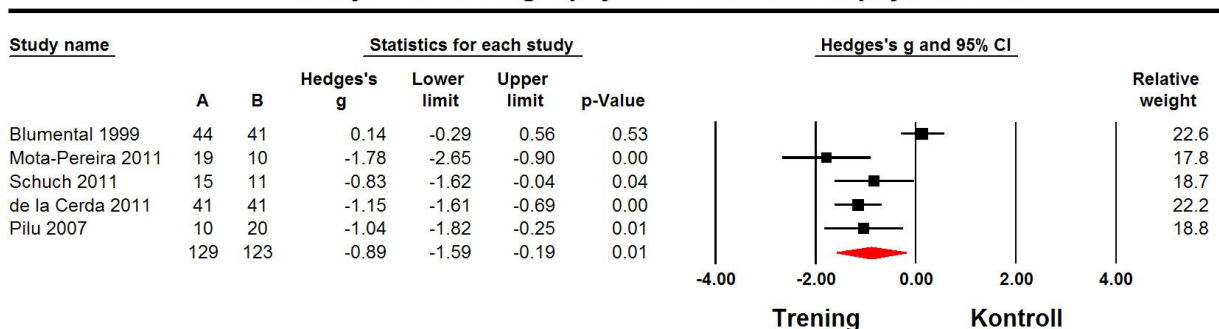
Analyse 5: Trening versus ingen intervensjon/venteliste



Tabell 5. Forest plot for analyse 5) Trening versus ingen intervensjon/venteliste.

Analyse 6) Trening og psykofarmaka versus psykofarmaka. 5 studier (252 deltakere) ble inkludert i analysen av sammenligningen av effekten mellom trening og psykofarmaka versus kun psykofarmaka. Reduksjon i depressive symptomer etter behandling med trening og psykofarmaka kontra kun psykofarmaka ga en samlet effekt på -0.89 ($p < 0.01$, CI 95%= -1.59 til -0.19) (SMD = -0.91, CI95%= -1.63 til -0.20). Dette indikerer en stor og signifikant effekt for trening og psykofarmaka som kombinasjonsintervensjon for depresjon. Heterogeniteten i effekt mellom studiene er stor og signifikant ($Q = 25.33, df(Q) = 4, p > = 0.00, I^2 = 84.21$). Se tabell 6.

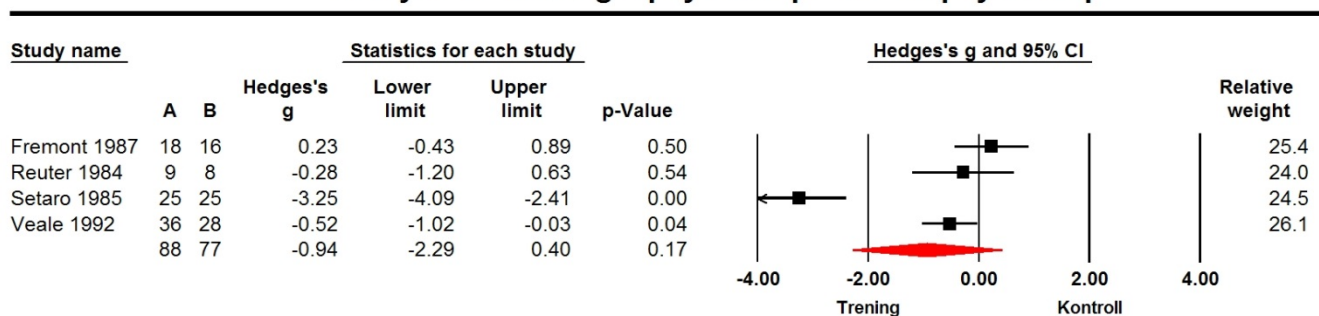
Analyse 6: Trening + psykofarmaka versus psykofarmaka



Tabell 6. Forest plot for analyse 5) Trening + psykofarmaka versus psykofarmaka.

Analyse 7) Trening og psykoterapi versus psykoterapi. 4 studier (165 deltakere) ble inkludert i analysen av sammenligningen av effekten mellom trening og terapi versus kun terapi som intervensjon for depresjon. Reduksjon i depressive symptomer etter behandling med trening og psykoterapi kontra bare psykoterapi ga en samlet effekt på -0.94 ($p < 0.17$, CI 95%= -2.29 til 0.40) (SMD = -0.96, CI95%= -2.34 til 0.42). Dette indikerer en stor, men ikke signifikant effekt for trening og psykoterapi som intervensjon for depresjon. Det er imidlertid et stort konfidensintervall og heterogeniteten i effekt mellom studiene er svært høy og signifikant ($Q= 44.30, df(Q)= 3, p>=0.00, I^2= 93.23$). Se tabell 7.

Analyse 7: Trening + psykoterapi versus psykoterapi

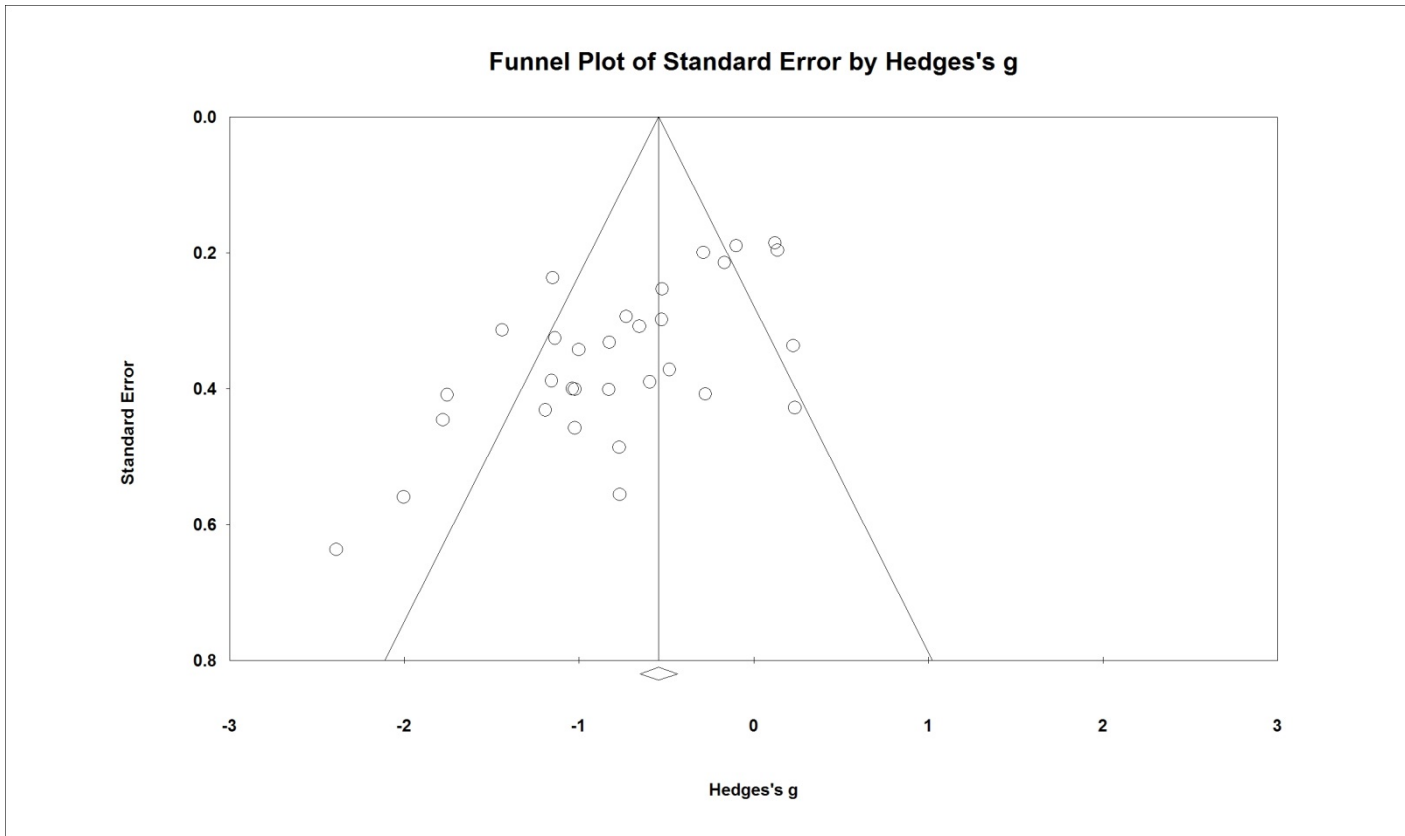


Tabell 7. Forest plot for analyse 7) Trening + psykoterapi versus psykoterapi.

Resultater for publikasjonsskjevhet

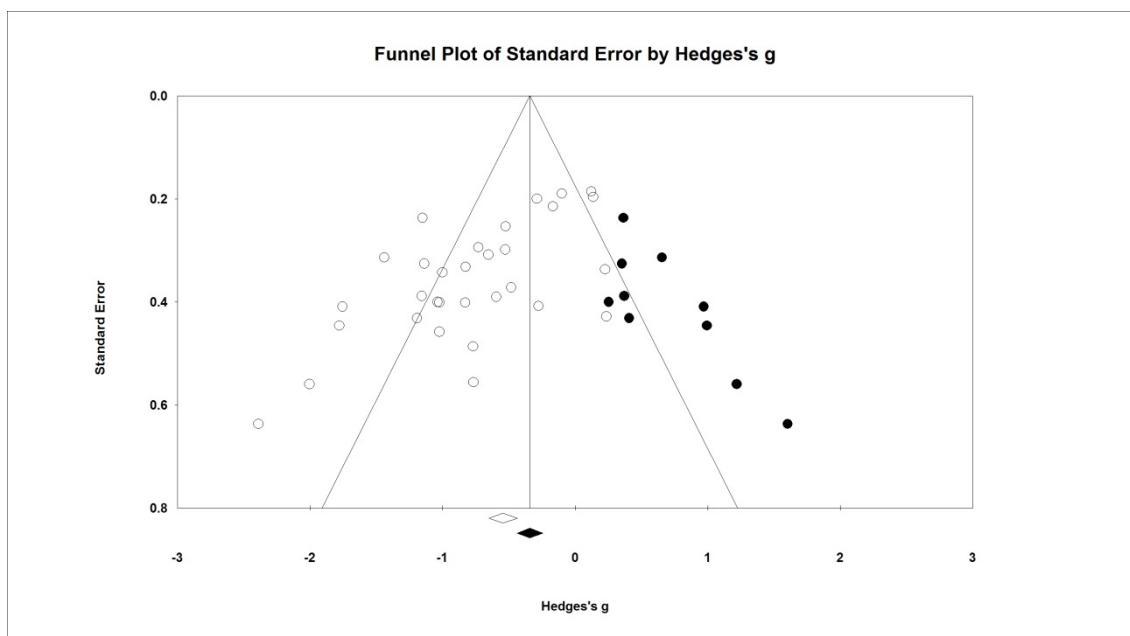
Funnel plot. Figur 3 er et funnel plot av analyse 1. Den vertikale akse forteller hvor stor presisjon studiene har på den estimerte behandlingseffekten. Jo høyere en studie er plassert opp langs akse, jo smalere konfidensintervall og høyere presisjon har studiet. Den horisontale akse viser den relative behandlingseffekten. For analyse 1) Trening versus "ingen intervensjon" var funnel plottet asymmetrisk med flere studier til venstre for gjennomsnittet (se figur 3), noe som indikerer at flere studier favoriserte treningsintervensjonen. Den høye heterogeniteten ($Q= 106.64, df(Q)= 30, p>=0.00, I^2= 71.87$) kan imidlertid være med å forklare noe av asymmetrien. Et asymmetrisk funnel

plott kan indikere en sammenheng mellom studiestørrelse og rapportert behandlingseffekt. Det er derfor hensiktsmessig å undersøke dette nærmere med trim and fill analyse.



Figur 3. Funnel plot av analyse 1. Trening versus "ingen intervensjon" som viser risiko for skjevhet

Trim and fill. Analysen viser at det sannsynligvis er 10 studier som mangler fra analysen til høyre for analysen og 0 studier til venstre (figur 4). Om vi hadde inkludert de manglende studiene ville den estimerte effektstørrelsen for analyse 1) Trening versus "ingen intervensjon" vært -0.42 (CI95% = -0.64 til -0.20), som er en liten til moderat effektstørrelse.



Figur 4. Funnel plot med trim and fill analyse.

Fail-safe N. For å undersøke om publikasjonsskjevheten har påvirket det samlede resultatet vårt utførte vi en Fail-safe N analyse. Analysen viste at det trengs hele 1044 studier som viser at trening ikke har effekt for at p-verdien ikke lenger skal være statistisk signifikant ($p > 0.05$). Med andre ord vil det si at det trengs omlag 34 studier som ikke viser effekt av trening per studie som viser effekt av trening for å kunne nulle ut den totale effekten. Man kan da med stor sannsynlighet si at den effekten vi har funnet, ikke bare er et resultat av skjevheter i publikasjon, men peker mot en reell effekt av den eksperimentelle intervensjonen.

Diskusjon

Denne metaanalysen har sett på om trening er en effektiv intervensjon for depresjon. For å besvare denne problemstillingen, ønsket vi å ta utgangspunkt i og bygge videre på Cochranepublikasjonen “Exercise for depression” av Rimer mfl. (2012). Vi har tatt utgangspunkt i å (1) bygge videre på foreliggende materiale på feltet av Rimer mfl. (2012), og å (2) utvide dette materialet med flere analysekategorier for å gi et bedre svar på om trening er en effektiv intervensjon for depresjon både alene og i

kombinasjonsbehandling.

Diskusjon om effekt av intervensjonene

Reduksjon av depresjon etter behandling. I vår oppdatering av analysene til Rimer mfl. (2012) viste resultatene en effekt av trening som intervensjon på depresjon. Analyse 1) Trening versus ”ingen intervensjon” viste en moderat effektstørrelse (-0.73) av trening som intervensjon for depresjon sammenlignet med gruppen som sto på venteliste, fikk placebobehandling eller annen form for behandling. Ettersom kontrollgruppene i denne analysen besto av flere betingelser, var heterogeniteten i resultatene som forventet signifikant og svært høy. Presisjonsnivået (angitt av konfidensintervallet) i denne analysen ligger imidlertid ganske likt både hos oss og Rimer mfl. (2012). Når studiene med blindet utfallsmål ble tatt ut til en egen analyse (analyse 2), sank effektstørrelsen for treningsintervensjonen til å bli liten (-0.45). Analyse 3 inneholder studiene med de strengeste kravene til metode, nemlig allocation concealment, intention-to-treat og blindet utfallsmål. Her var det ytterligere reduksjon i effektstørrelsen (-0.22), i tillegg til at den ikke lenger var statistisk signifikant ($p=0.15$). Dette samsvarer også med resultatene til Rimer mfl. (2012) som heller ikke fikk en signifikant effektstørrelse ($SMD=-0.31$, $p=0.062$) på denne analysen. At effekten til fordel for trening reduseres i analyse 3, kan muligens forklares med at betingelsene for studiene er svært strenge. En annen mulig forklaring er at analyse 3 består av et lavt antall studier, slik at inklusjon av en enkelt studie som ikke viser effekt til fordel for trening, vil ha stor betydning for det samlede resultatet. Dette var tilfellet med studien til Krogh mfl. (2012) som vi la til i denne analysen, og som var den eneste studien i analyse 3 som viste effekt til fordel for kontrollgruppen. Fordi Krogh mfl. (2012) var den studien med flest deltakere i analysen, fikk den størst innflytelse på den samlede effektstørrelsen.

Trening viste seg å ha en effekt i oppfølgingsstudier (analyse 4), med en liten og signifikant effektstørrelse (-0.30) for treningsgruppene sammenlignet med kontrollgruppene. Heterogeniteten mellom studiene i analysen var moderat og signifikant. Resultatene peker mot at trening som intervensjon for depresjon kan ha effekt også en tid etter at intervensjonen er utført. Det som det imidlertid ikke kontrolleres for, er om deltakerne i studiene selv har tatt initiativ til å trene etter endt intervensjonsperiode og fram til oppfølgingstidspunktet. Det må derfor tas høyde for at resultatene kan være påvirket av at enkelte deltakere i kontrollgruppen på eget initiativ har tatt ”medisinen” og at enkelte deltakere i intervensjonsgruppen ennå ”tar medisinen”. Studiene foretar oppfølgingsmåling på forskjellige tidspunkt, noe som kan gi variasjon i effekt for hver av studiene og som resulterer i en lav effektstørrelse til fordel for treningsintervensjonen. Studien til Singh mfl. (1997) var den studien som hadde oppfølgingsmåling etter lengst tid (26 måneder). Studien viste stor effekt til fordel for treningsintervensjon i utgangspunktet (- 1.75), og ved oppfølgingsmåling var det fortsatt en moderat effekt (- 0.62) til fordel for treningsgruppen, selv om effektstørrelsen hadde sunket siden tidspunktet hvor intervensjonen ble gitt.

Det er viktig å få kunnskap om hva det er som gjør at effekten ikke vedvarer, - er det fordi deltakerne ikke tar ”medisinen” lenger, eller fordi trening har mistet sin effekt mot depresjonssymptomer? Det er viktig å få kunnskap om hvilke treningsintervensjoner som fører til langvarig effekt etter avsluttet intervensjon, samt hvilke treningsintervensjoner som fører til varig atferdsendring. Fra et folkehelseperspektiv hadde dette vært nyttig å vite, da varig atferdsendring i form av treningsrutiner har vist seg å være gunstig for både fysisk og psykisk velvære (Bahr, 2009).

Reduksjon av depresjon etter behandling sammenlignet med ingen intervensjon/venteliste. Vi utarbeidet analyse 5) Trening versus ingen

intervensjon/venteliste for å få et klarere svar på om trening alene, sammenlignet med venteliste eller ingen behandling, er en effektiv intervensjon for depresjon. I denne analysen hadde treningsintervensjonen en stor signifikant effekt på nedgang i depressive symptomer til fordel for treningsgruppen (-1.11) sammenlignet med gruppen som ikke fikk noen form for behandling. Videre er heterogeniteten i effekt mellom studiene i analysen liten og *ikke* signifikant, noe som indikerer at effekten av trening på symptomlette er rimelig konsistent i de forskjellige populasjonene. Denne heterogeniteten i analyse 5 er interessant å sammenligne med analyse 1, som viste signifikant høy heterogenitet i resultatene. Dette indikerer at enkeltstudiene inkludert i analyse 5 viser mer konsistent effekt enn studiene inkludert i analyse 1. Dette kan mest sannsynlig tilskrives større grad av likhet mellom studiene siden vi kun har godtatt en form for kontrollbetingelsene i analyse 5. Effekten til fordel for trening er også enda klarere i analyse 5 enn i analyse 1. Dette er viktig i lys av det faktum at det ofte er lange køer for å komme til behandling. Det som gjør fysisk trening særlig verdifullt, er at slike tiltak kan administreres som et lavterskeltilbud.

Vi kan imidlertid ikke si sikkert om den klare effekten i analyse 5 vedvarer hvis analysen kun inneholder studier med særskilte krav til metode, som i analyse 2 og 3. Det er ikke tilstrekkelig studier for å utføre en analyse på trening versus ingen intervensjon/venteliste med allocation concealment, intention-to-treat og blindet utfallsmål. Det vil imidlertid være interessant å se om resultatene her hadde blitt endret om det forelå tilstrekkelige studier med slik robust metodologi.

Reduksjon av depresjon etter kombinasjonsbehandling. Analysene 6 og 7 er ikke tidligere utført i noen av Cochranepublikasjonene ”Exercise for depression”. I våre analyser av kombinasjonsbehandlinger, fikk vi store effektstørrelser for kombinasjonsbehandlinger både i analyse 6) trening og psykofarmaka og analyse 7) trening og psykoterapi. Imidlertid var det kun førstnevnte som var statistisk signifikant,

og det var store konfidensintervall for begge effektstørrelsene.

I Analyse 6) trening + psykofarmaka versus psykofarmaka peker resultatene mot en stor signifikant effekt (-0.89) for kombinasjonsbehandling trening og psykofarmaka sammenlignet med deltakere som kun fikk psykofarmaka. Effektstørrelsen var signifikant, men viste forholdsvis lite presisjon, da det var et stort konfidensintervall ($p=0.01$, CI 95%= -1.59 til -0.19). Det betyr at den sanne effektstørrelsen kan være enda høyere, men det er også mulig at den sanne effektstørrelsen i enkelte studier nærmer seg 0. Studiene varierer i karakteristika på utvalg, type trening og type psykofarmaka, så heterogeniteten er å forvente. Vi kan ikke ut fra analysen si om det er type trening, type psykofarmaka eller kombinasjonene av disse som utgjør effekt.

Analyse 7) trening + psykoterapi versus psykoterapi viste en stor samlet effekt av kombinasjonsbehandling med psykoterapi og trening sammenlignet med bare psykoterapi. Det var såpass stor heterogenitet i datamaterialet at tross stor effekt så var den ikke signifikant ($p > 0.05$, CI 95%= -2.29 til 0.40). Her er det heller ikke klart hvordan elementene (type trening, type terapi, eller kombinasjon av disse) bidrar til effekten. Videre kan det hende at studiene har varierende kvalitet, noe som kan ha påvirket resultatet. Som nevnt over er slike skjevheter grunnet lite robust metode ofte mer synlige i metaanalyser med små utvalg.

Trening og psykofarmaka. Det eksisterer flere typer psykofarmaka, og kanskje er det slik at spesifikke typer egner seg bedre i kombinasjonsbehandling sammen med trening. Deltakerne i kombinasjonsgruppene i de forskjellige studiene mottok ikke samme type psykofarmaka. I Blumenthal mfl. (1999) fikk deltakerne sertralin, og i studien til de la Cerda mfl. (2011) fikk deltakerne hovedsakelig fluoxetin. Begge disse preparatene er selektiv serotonin reopptakshemmere (SSRI). To av studiene oppga ikke hvilken type psykofarmaka deltakerne mottok (Mota-Pereira mfl., 2011; Schuch mfl., 2011). Det kan tenkes at ulike typer psykofarmaka kan gi forskjellig effekt på den

samlede effekten av trening og psykofarmaka, og at enkelte preparater egner seg bedre i denne kombinasjonsgruppen. Det kunne for eksempel være interessant å se om andre antidepressive preparater (som selektiv serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI), monoamine oksidase hemmere (MAOI), atypiske antidepressiva) oppnår samme effekt som SSRI i kombinasjon med trening. Kanskje en gitt kombinasjon av en spesifikk type antidepressiva og trening sammen vil ha biologiske virkningsmekanismer som gir den mest effektive reduksjon i depressive symptomer. Forskjellige preparater brukes også av forskjellige pasientgrupper. Det er for eksempel kjent at SSRI virker angstdempende og det brukes blant annet mot panikkangst, sosial angst og generalisert angst (Hirsch & Birnbaum, 2013). Det kan tenkes at denne typen antidepressiva i kombinasjon med trening vil gi høyere effekt hos pasienter som er engstelig deprimerte enn om denne gruppen pasienter hadde tatt en annen type antidepressiva.

Trening og terapi. Studiene i analyse 7) trening + psykoterapi versus psykoterapi viste stor heterogenitet i effekt. Det er flere faktorer som kan være bidragsytende til dette, blant annet hvilken type terapi deltakerne mottok. Flere av studiene oppga imidlertid ikke hvilken type terapi som var gitt, eller dette var uklart i artikkelen. For eksempel hadde Reuter mfl. (1984) «psykologisk rådgivning» som psykoterapeutisk metode, uten å spesifisere dette videre.

Kognitiv atferdsterapi er en evidensbasert behandlingsmetode for depresjon (Lebow, 2013). Både Fremont og Craighead (1987) og Setaro (1985) brukte kognitiv terapi i begge gruppene, men de fikk svært ulike resultater for kombinasjonsgruppen. Spesielt studien til Fremont og Craighead (1987) utpekte seg som bidragsytende til den høye heterogeniteten da dette var den eneste studien i analysen som ikke viste en signifikant effekt til fordel for trening. Studien til Fremont og Craighead (1987) viste imidlertid ingen statistisk forskjell mellom gruppen som mottok kombinasjonsbehandlingen og de som mottok psykoterapi. Studien konkluderer med at

både trening, kognitiv atferdsterapi og gruppen som fikk kombinasjonsbehandlingen av disse, oppnådde like mye symptomlette. Man kan derfor ikke si at det er forskjell i effekt mellom intervensjonene i denne studien. I motsetning til dette, viste studien til Setaro (1985) svært god effekt av kombinasjonen kognitiv terapi og trening for depresjon i forhold til gruppen som kun fikk kognitiv terapi. Det er vanskelig å si noe om hva som har ført til forskjeller i resultatene mellom disse to studiene.

Trekk ved metaanalysen

Få studier i analysene for kombinasjonsbehandling. Til analyse 6) trening + psykofarmaka versus psykofarmaka fant vi tre relevante studier gjennom vårt søk, men det totale antallet studier er fortsatt lavt, med kun 5 studier. Det hadde vært en fordel med flere randomiserte kontrollerte studier for å sikrere kunne si noe om effekt. Antall studier i analyse 7) trening + psykoterapi versus psykoterapi er enda lavere, med kun fire studier. Vi fant ikke nye randomiserte kontrollerte studier som har undersøkt trening i kombinasjon med psykoterapi i vårt søk. Spesielt i denne analysen hadde dette vært fordelaktig med flere studier, da det er så stor mellomstudievarians i analysen at vi ikke kan konkludere om effekt. Det er interessant at den siste studien i analyse 7 er publisert i 1992, mens vi fant tre nye studier fra 2011 som ser på kombinasjonsbehandling av trening og psykofarmaka. Dette tilsier at den trenden som Olfson mfl. (2002) fant i sin studie nevnt innledningsvis, hvor behandling med antidepressiva økte mens behandling med psykoterapi sank mellom 1987 og 1997, fortsatt synes å vedvare.

Både varians og estimat av effekt er lite nøyaktig når det er få studier i en analyse. Estimater av variansen, og den samlede signifikansverdien er trolig blitt betraktelig påvirket av dette. Med flere studier på feltet vil effekten av en enkeltstudie ikke ha like stor innflytelse på den samlede effektstørrelsen. Framtidige analyser på kombinasjonsbehandling bør foretas med et høyere antall studier. Vi ser imidlertid en tendens til at trening i kombinasjonsbehandling med enten psykofarmaka eller

psykoterapi kan være effektivt, med effektstørrelser på henholdsvis -0.89 i analyse 6 og -0.94 i analyse 7. Fra et kostnadseffektivitetsperspektiv er det hensiktsmessig å se videre på kombinasjonsbehandling når det foreligger flere studier. Det hadde også vært interessant å se på langtidsvirkningene av slik kombinasjonsbehandling gjennom oppfølgingsstudier. Det er særlig viktig å få mer kunnskap om effekten av kombinasjonsbehandling for depresjon, siden vi innledningsvis så at det for flere pasienter er nødvendig med flere behandlinger for å oppnå tilfredsstillende og vedvarende symptomlette (Casacalenda mfl., 2002; Trivedi mfl., 2006; Wisniewski mfl., 2007).

Presisjon. Det er hovedsakelig tre faktorer i metaanalyser som påvirker presisjon og er relatert til hverandre. Dette er henholdsvis varians, standardfeil og konfidensintervall. I seks av syv av våre analyser er det stor spredning i effekt. Videre er det stor varians blant deltakerne innad i de enkelte studiene. Konfidensintervallene i de ulike enkeltstudiene er brede, det vil si at det er en stor spredning i skårene til forsøkspersonene på enkeltstudienivå. Dette gjør at analysene i metaanalysen også har brede konfidensintervall. Effektstørrelsen varierer også mellom hver studie. Følgelig varierer den samlede effektstørrelsen mellom de forskjellige analysene. Det varierte for eksempel fra en effektstørrelse på -0.22 ($p < 0.15$, CI 95%= -0.51 til 0.08) i analyse 3 (trening versus ren kontroll, allocation concealment, intention-to-treat og blindet utfallsmål) til -1.11 ($p < 0.00$, CI 95%= -1.48 til -0.74) i analyse 5 (trening versus ingen intervensjon/venteliste). Denne forskjellen var kanskje ikke overraskende, da den første er en analyse som bare inkluderer studier med svært strenge metodologiske krav, mens analyse 5 sammenligner som nevnt trening med ingen intervensjon. Hovedvekten av studiene inkludert i analyse 5 har også små konfidensintervall som viser effekt til fordel for treningsgruppen. Det faktum at effekten varierer så mye mellom analysene, og at effekten blir større jo renere grupper man har, men mindre jo strengere metodologiske

krav som settes til studiene i den samlede analysen, peker mot en utfordring med tanke på presisjon. I tråd med dette kan det være nyttig å kontrollere for andre faktorer. For eksempel kunne det være en fordel å ha en analyse som sammenligner trening med placebokontroll. Dette ville gitt informasjon om hvor mye av effekten av trening som en kan tilskrive treningen i seg selv, og hvor stor andel av bedringen som er placeboeffekt.

Heterogenitet. Alle analysene våre hadde høy grad av heterogenitet, unntatt analyse 5. Effekttørrelsene i en metaanalyse kan være heterogene enten fordi det er feilvarians innad de forskjellige studiene (within study error) eller fordi studiene kommer fra ulike populasjoner (Borenstein mfl., 2009). Den observerte heterogeniteten i vår metaanalyse kan imidlertid antas å inneholde begge elementer. I karakteristikker ved inkluderte studier framkommer det at studiene inkludert i metaanalysen kommer fra ulike populasjoner. Videre er ingen måleinstrumenter helt presise, og det er umulig å kontrollere for alle betingelser i en studie, slik at man kan anta at det alltid vil være noe feilvarians. Vi ser at heterogeniteten i analyse 5 skiller seg ut som lav og ikke signifikant noe som mest sannsynlig skyldes at det er kun en godtatt en type kontrollgruppene i denne analysen.

Strengt inklusjonskriterier. Det kan stilles spørsmålsteget ved anvendelsen av så strenge inklusjonskriterier som Rimer mfl. (2012) og vi har gjort. I metaanalyser ønsker en å inkludere så mange studier på feltet som mulig for å få et stort datamateriale. Imidlertid kan fravær av strenge inklusjonskriterier føre til at man i metaanalysen inkluderer studier med liten statistisk kraft, dårlig metodologi, eller at studiene på flere måter er så ulike hverandre at de i praksis i liten grad er sammenlignbare. Om datamaterialet er sprikende, gir det et dårlig grunnlag for å kunne konkludere angående effekt (Borenstein mfl., 2009). For vurdering av studier til denne metaanalysen, var det særlig problematisk å bedømme om treningsintervensjonen var

tilfredsstillende, om kontrollgruppa var tilfredsstillende og om deltakerne i studien hadde en depresjonsdiagnose.

Depresjon. Det kan diskuteres om det er hensiktsmessig å ekskludere alle studier hvor pasientene ikke har en depresjonsdiagnose. Det er mulig at en person har en depresjonslidelse, men ikke har fått en formell diagnose. Det kan tenkes at oppgaven har gått glipp av eller ekskludert studier hvor deltakerne faktisk var deprimerte, men uten at det fremkommer at de har fått en depresjonsdiagnose. En moderatoranalyse hadde gjort det mulig å se om effekten av trening er forskjellig mellom grupper som hadde fått en depresjonsdiagnose og grupper med depressive symptomer hvor diagnose ikke er fastslått.

Antall deltakere. I forhold til presisjon på enkeltstudienivå, er det spesielt to faktorer som kan påvirke resultatene, nemlig studiedesign og utvalgsstørrelse (Borenstein mfl., 2009). Våre analyser inkluderer studier som varierer i både studiedesign og utvalgsstørrelse.

Et lavt antall deltakere i en inkludert studie øker faren for feilkilder da det blir vektet opp i REM. Rimer mfl. (2012) hadde ikke noe kriterium for antall deltakere (Chris Champion, personlig kommunikasjon 11. juni 2013). Så lenge studien tilfredsstilte de andre inklusjonskriteriene, ville en studie med lavt antall deltakere bli inkludert. De hadde inkludert studien til Orth (1979), hvor det kun er fem deltakere, mens vi som nevnt valgte å utelukke denne på grunnlag av det lave antall deltakere. Det kan diskuteres om studier med svært få deltakere og liten statistisk kraft bør inkluderes i en metaanalyse som ellers har svært høye krav til studiene. Det synes som inklusjon av studier med lavt antall deltakere ikke kun er forbeholdt metaanalysen til Rimer mfl. (2012), men også er kjent fra andre metaanalyser utgitt av Cochrane. Turner, Bird og Higgins (2013) vurderte den statistiske kraften i studier inkludert i flere metaanalyser publisert av Cochrane. De fant at majoriteten av metaanalysene inkluderte studier som

manglet tilstrekkelig statistisk kraft (sannsynligheten for å forkaste en falsk nullhypotese). Videre konkluderer forfatterne med at om metaanalysen har med minimum to studier med tilstrekkelig statistisk kraft, kan de øvrige studiene med liten statistisk kraft utelukkes fordi de likevel gir lite informasjon til de samlede resultatene.

Det er foreslått fra flere holdt å ekskludere små studier fra metaanalyser for å redusere effekten av publikasjonsskjevheter (Stanley, Jarrell & Doucouliagos, 2010; Turner mfl., 2013), eller kun inkludere studier med statistisk kraft over 50% (Kraemer, Gardner, Brooks, & Yesavage, 1998). En statistisk kraft på 50% indikerer at studien har nok kraft til å forkaste en falsk nullhypotese i 50% av tilfellene. Det anbefales å unngå å inkludere studier med lavere kraft i en metaanalyse fordi det kan være en kilde til skjevhet. Slike tiltak ville kunne øke validiteten til metaanalysen ved å gjøre den mindre sårbar for feilkilder i de forskjellige studiene som er inkludert. Det er imidlertid også påpekt at ekskludering basert på antall deltakere kan innføre et ekstra subjektivt element og at det ikke automatisk bedrer skjevhet om de gjenværende store studiene ikke også er betraktet med et kritisk blikk (Turner, Spiegelhalter, Smith, & Thompson, 2009). En forutsetning for å kunne utføre en metaanalyse basert på store studier er at det foreligger nok av disse for at det skal være hensiktsmessig å utføre en metaanalyse. Mangelen på antall studier med mange deltakere på et felt gjør det fristende å inkludere små studier i analysen.

Treningsintervensjon. I metaanalyser er det viktig å ha en klar definisjon av intervensjonen en ønsker å se på effekten av. Vi brukte samme definisjon for trening som Rimer mfl. (2012) brukte og ikke den bredere definisjonen for fysisk aktivitet.

Trening versus fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet kan være så mangt, og det kan derfor være hensiktsmessig og mer oversiktlig å utarbeide intervensjoner som forholder seg til definisjonen for trening. Vi har innledningsvis sett at skillet mellom fysisk aktivitet og trening ikke alltid er like selvsagt, selv om en har definisjoner å forholde seg til.

Overgangen er glidende, og det gjør det utfordrende å bedømme hva som kommer innenfor definisjonen.

Til tross for en klar definisjon, hadde vi utfordringer med å vurdere om treningsintervensjonen i studiene falt innenfor definisjonen på trening. Dette gjaldt for eksempel studien til Chalder mfl. (2012). Her ble deltakerne motivert til fysisk aktivitet gjennom 10 telefonsamtaler og opp til tre ansikt-til-ansikt- møter. Deltakerne skrev treningsdagbok og en undergruppe av dem hadde akselerasjonsmeter. Vi valgte å ekskludere studien, da vi mente det var for stor usikkerhet om alle deltakerne faktisk hadde trent eller ikke, og eventuelt hvor mye. Her kommer det kliniske spørsmålet om etterlevelse (compliance) inn, noe som kan være utfordrende å ha oversikt over ved selvrapport. En kan tenke at i randomiserte kontrollerte studier bør dette være mulig å kontrollere for, ved for eksempel objektive målinger. I tråd med dette, skriver Gary mfl. (2010) at de brukte selvrapport for å dokumentere fysisk aktivitet, men at objektive målinger som pedometer eller akselerasjonsmeter kan være fordelaktige å bruke for å kunne vurdere objektiv mengde av fysisk aktivitet.

Yoga. Flere studier peker på at all form for trening viser effekt på depresjon (Doynes mfl., 1987; Martinsen, Hoffart, & Solberg, 1989; Singh, mfl., 1997). Studier på yoga er ikke inkludert i metaanalysen da slike intervensjonen ble ekskludert av Rimer mfl. (2012). Yoga kan både være en meditasjonsform og en treningsform. Yoga som meditasjon hører naturlig nok ikke med i en metaanalyse som ser på trening som intervensjon for depresjon. Imidlertid finnes det flere typer yoga, og enkelte av dem har mer elementer av statisk styrketrening enn meditasjon, slik som for eksempel Bikram yoga, Iyengar yoga og power yoga. Det kan derfor være u hensiktsmessig å sette et så kategorisk skille og ekskludere alle typer yoga. Samtidig kan det være vanskelig å argumentere for en inklusjon av enkelte typer yoga, da det er i stor grad er opp til treneren hvor mye de vil vektlegge de meditative aspektene ved utøvelsen.

Kontrollgruppe. Målet med en kontrollgruppe er å kunne sjekke effekten av den uavhengige variabelen, i dette tilfellet treningsintervensjonen. En kontrollgruppe skal kunne være sammenlignbar med eksperimentgruppa, så den eneste forskjellen er at kontrollgruppa ikke mottar intervensjonen eller behandlingen som en ønsker å sjekke effekten av (Dehue, 2005). Kontrollgruppe mottar i stedet en kontrollbehandling. Denne kontrollbehandlingen kan deles inn i fire typer; placebo, ikke motta behandling (f.eks venteliste), motta en annen aktiv behandling (f.eks ”treatment as usual”) eller motta en annen dose eller regime av behandlingen (First Clinical Research, i.d.). Rimer mfl. (2012) satte de tre første typene kontrollbehandling som kriterier for å vurdere studier til metaanalysen. De skriver også at de ikke inkluderte studier som sammenligner to ulike typer trening med ingen kontrollgruppe.

Av studiene vi vurderte, var det tre vi kom over hvor vi vurderte kontrollgruppa i studien til ikke å være tilfredsstillende. Toups mfl. (2011) og Trivedi mfl. (2011) brukte kontrollgruppe som mottok samme treningsintervensjonen som eksperimentgruppa, men i mindre dose/lavere intensitet en eksperiment gruppa. Disse ekskluderte vi da vi var usikre på om de tilfredsstilte kravene til kontrollgruppe satt av Rimer mfl. (2012). I den tredje studien, Chalder mfl. (2012), mottok kontrollgruppa ”treatment as usual”. TAU kan være problematisk fordi vanlig behandling kan inneholde elementer som ligner intervensjonen. Dette var tilfellet i studien til Chalder mfl. (2012) hvor TAU blant annet kunne være trening på resept (”exercise on prescription”). Denne studien ble som nevnt ekskludert da vi vurderte treningsintervensjonen som eksperimentgruppa mottok som ikke tilfredsstillende.

Målemetoder. Rimer mfl. (2012) valgte å bruke ett utfallsmål fra hver studie selv om det var flere utfallsmål i studien. Vi valgte å følge dem på dette, noe som kan være en mulig svakhet ved metaanalysen. Det er mulig å bruke ”combined analysis” for å få med alle utfallsmålene og slik få et mer fyldig datamateriale.

Beck Depression Inventory (BDI) og Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) var de vanligste hovedutfallsmålene i denne metaanalysen. HAM-D er et observatørskjema, mens BDI er et selvrappoteringsinstrument. Måleinstrumentene er noe ulike, og korrelasjonen mellom dem varierer fra $r=0.4$ til $r=0.7$ (Richter, Werner, Heerlein, Kraus, & Sauer, 1998). BDI har noe lavere sensitivitet for symptomforandringer enn HAM-D (Edwards mfl., 1984), og det kan derfor tenkes at dette måleinstrumentet ikke fanger opp endring like godt. Schneibel mfl. (2012) påpeker at HAM-D og BDI vektlegger forskjellige aspekter ved depresjon, hvorav BDI har hovedfokus på den subjektive opplevelsen, mens HAM-D har hovedfokus på atferds- og somatiske symptomer. Måleinstrumentenes forskjellige vektlegging og sensitivitet for endring kan muligens påvirke resultatene. Forskjellene mellom utfallsmålene kan justeres noe ved å inkludere alle utfallsmålene en studie rapporterer i metaanalysen. Derfor hadde bruk av "combined analysis" vært hensiktsmessig for denne metaanalysen.

Endringer i søkestrategi

Selv om vi har tilstrebet en så bred innhenting av artikler som mulig, må vi ta høyde for at det er artikler som ikke har kommet med.

Vi endret søkestrategien for CENTRAL slik at søket skulle inkludere artikler fra Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis (CCDAN) Group's Specialised Register (CCDANCTR). Selv om vi gjorde dette, så er det ikke sikkert vi fikk med alle artikler publisert i CCDANCTR fordi artikler publisert etter august 2011 ikke er lastet opp i CENTRAL (Sarah Dawson, personlig kommunikasjon, 29. oktober 2012).

Rimer mfl. (2012) hadde ikke søkt i databasen Sports Discus, noe som var gjort i Mead mfl. (2009) sin versjon av "Exercise for depression". Vi valgte derfor å utføre søk i Sports Discus fra januar 2007 til august 2013. Det var viktig å foreta søk i Sports Discus for ikke å gå glipp av eventuelle artikler som bare er publisert i denne databasen.

Søket i Sports Discus ga flere artikler som ikke var å finne i de andre databasene, men ingen av disse oppfylte inklusjonskriteriene for denne metaanalysen. Likevel var det nyttig å forsikre seg om at det faktisk ikke var flere relevante studier som er unike for denne databasen og som møtte inklusjonskriteriene våre.

I tidligere publikasjoner av "Exercise for depression" (Lawlor & Hopker, 2001; Mead mfl., 2009) ble foretatt et omfattende arbeid for å sikre å få med alle studier av interesse. Det ble gjort søk i ytterligere journaler, referanselista til de inkluderte artiklene ble gjennomgått, de tok kontakt med eksperter på feltet og forfatterne av de inkluderte studiene for å få informasjon om pågående eller upubliserte studier, og de gjorde handsøk av alle relevante studier og reviews. Å repetere hele dette arbeidet anså vi som svært ressurskrevende. I tillegg var det muligens overflødig når arbeidet allerede var gjort i tidligere versjoner av "Exercise for depression" uten at det ga særlig mer informasjon (Lawlor & Hopker, 2001; Mead mfl., 2009), og Rimer mfl. (2012) utelot også å gjøre dette arbeidet. Vi valgte derfor å begrense oss til de metodene som vi anså som mest sannsynlig å få ny informasjon fra, som er redegjort for i metode. Dette førte imidlertid ikke til at flere artikler ble identifisert.

Trening og effekt på depresjon

Hvordan virker trening? Våre analyser ser bare *om* trening har en effekt, ikke *hvordan* denne effekten arter seg. Imidlertid er dette av interesse, spesielt med tanke på den store effekten som fremkom i analysen av kombinasjonsbehandling. Det er mulig å anta at betydningsfulle mekanismer ikke nødvendigvis er de samme i alle settinger, men at gjeldende mekanismer kan påvirkes av karakteristikk ved personen, karakteristikk ved treningen (som varighet, intensitet, type trening) og miljøfaktorer (Fox, 1999). Å lære mer om og å kunne skille mellom de ulike mekanismene som ligger mellom forholdet trening og depresjon, kan bedre den kliniske effektiviteten av treningsbehandling for depresjon (Ströhle, 2009).

Forskjellig typer effekt. Denne metaanalysen har sett på *effekten* av trening som intervensjon på depresjon. Begrepet effekt kan imidlertid deles inn i tre typer, henholdsvis ”efficacy”, ”effectiveness” og ”efficiency”. Dette er en metaanalyse av såkalte efficacy-studier, det vil si studier med strenge metodiske kriterier for å kontrollere for tredjevariabler som også kan påvirke effekten. Når det er utført tilstrekkelig antall slike efficacy-studier, kan en si noe om intervensjonen gir tilstrekkelig effekt i optimale og kontrollerte omgivelser. Det en fortsatt ikke kan si noe om, er intervensjonens effekt i det daglige liv. Da må intervensjonen prøves ut i klinikk. Slike studier kalles praktiske kliniske studier eller effectiveness-studier. Her er ikke de metodiske kriteriene like strenge og en har ikke kontroll over alle variabler. Dette kan betraktes som en ulempe, men fordelen med slike studier er at settingen er mer naturlig og effekten er derfor i større grad generaliserbar til den virkelige verden (Andrews, 1999; Kraemer, 2000; Marley, 2000). Den tredje typen effekt kalles efficiency og går på om intervensjonen gir best mulig resultater (output) med minst mulig ressurser (input). Kostnads-effektivitetsstudier kan se om det lønner seg fra et samfunnsperspektiv å bruke ressurser på en intervensjon framfor en annen (Marley, 2000).

Retningslinjer for behandling av sykdommer og lidelser baserer seg ofte på efficacy-studier. Marley (2000) kritiserer dette og skriver at slike retningslinjer kunne vært mer verdifulle om de i større grad også baserte seg på effectiveness- studier og efficiency- studier. Det kan diskuteres om anbefalingene om trening eller fysisk aktivitet som behandling for depresjon bygger på et godt vitenskapelig grunnlag hvor alle de tre formene for effekt er betraktet.

Konklusjon

Vi ønsket å undersøke hvor stor den antidepressive effekten av fysisk trening er for depresjon. Videre ønsket vi å undersøke om trening i kombinasjon med psykofarmaka eller psykoterapi gir bedre effekt enn den tradisjonelle

behandlingstilnærmingen alene. Funnene våre viser at trening er en effektiv intervensjon for depresjon sammenlignet med ulike typer kontroll. Det betyr at trening kan fungere som en selvstendig behandlingstilnærming da analysene viser en moderat til stor effekt for intervensjonsgruppen. Effektstørrelsen for trening er særlig høy når trening blir sammenlignet med ikke noe behandlingstilbud. Det betyr at trening kan være et lavterskel behandlingstilbud mens en venter på å få annen behandling, eller det kan foreslås som alternativ til pasienter som ikke ønsker tradisjonell behandling. Den antidepressive effekten av trening ser også ut til å vedvare noe over tid.

Videre viser analysene våre at trening som et supplement til annen behandling gir lovende resultater, spesielt når vi så på trening i kombinasjon med psykofarmaka. Dette er viktig informasjon, da mange som lider av depresjon ikke oppnår tilfredsstillende symptomlette med tradisjonell behandling og det kan være nødvendig å legge et nytt element til behandlingen for å oppnå tilfredsstillende symptomlette. Imidlertid var det svært få studier i kombinasjonsanalysene. Resultatene på trening i kombinasjon med psykoterapi hadde sprikende resultater. Det sees likevel en tendens til at trening i kombinasjon med tradisjonell psykoterapeutisk behandling gir større grad av symptomlette og bedring enn tradisjonell behandling alene, men dette må undersøkes nærmere.

Videre anbefalinger

Selv om feltet har en økende grad av akkumulerende kunnskap, trengs det fremdeles mer forskning på feltet for å sikrere kunne si noe om effekt på forskjellige pasientgrupper, effekt av forskjellig treningsformer og forskjellige kombinasjonsbehandlinger. Det anbefales søk som fanger opp upubliserte artikler for å unngå publikasjonsskjevhet, og at søket blir gjort for flere språk, slik at det ikke blir en skjevhet i hvor studiene er fra og på hvilket språk de blir publisert.

Det kunne være hensiktsmessig å se om fysisk aktivitet, og ikke bare trening, er

effektivt, da definisjonene ofte er uklare. Analyser på dose-respons hadde derfor vært hensiktsmessig i henhold til de offentlige anbefalingene om fysisk aktivitet.

Det foreligger nå et relativt stort datamateriale som gir indikasjoner på at trening under optimale forhold og i kontrollerte betingelser kan gi symptomlette ved depresjon. I forhold til metode vil vi anbefale fremtidige forfattere av metaanalyser på dette feltet å vurdere om det er hensiktsmessig å sette en grense for utvalgsstørrelse som et inklusjonskriterium. Det behøves også flere gode randomiserte, kontrollerte studier, med særlig stringent metode (blindet gruppeplassering, blindet utfallsmål, intention-to-treat) for med større sikkerhet kunne si noe om effekt. For å få med alle utfallsmål, anbefaler vi å bruke kombinerte utfallsmål.

Effekten av trening i kombinasjonsbehandling er verd å se nærmere på, og vi mener det er nyttig med flere studier på dette. Det bør sees nærmere på trening i kombinasjon med psykoterapi når flere studier er kommet til på feltet. Våres resultater peker på at trening i kombinasjon med psykofarmaka ser ut til å være særlig effektivt. Det trengs videre mer kunnskap om hvilke typer psykofarmaka som egner seg best i kombinasjon med trening. Studier som undersøker virkningsmekanismer hadde vært hensiktsmessig med tanke på å kunne skreddersy for eksempel kombinasjonen farmakologisk behandling og trening. Videre bør det også gjøres moderatoranalyser, spesielt med tanke på kombinasjonsbehandling, noe ikke vi har gjort i vår metaanalyse.

Det denne metaanalysen ikke kan si noe om, er om trening som behandling for depresjon viser samme effekt ute i «det virkelige liv» hvor pasienter med depresjonslidelser er en enda mer kompleks og heterogen gruppe, intervensjonene blir implementert på forskjellige vis, og hvor mange andre variabler spiller inn. Resultatene våre sier heller ikke noe om hvor kostnadseffektivt en treningsintervensjon er i forhold til andre behandlingsintervensjoner for depresjon. For å kunne si noe om disse to typene av effekt, behøves det praktiske-kliniske studier og kostnads-effekt studier. Etter å ha

arbeidet med denne oppgaven, ser vi at det er et behov for slike studier på dette området, og slike studier ville vært et nyttig supplement til de randomiserte kontrollerte studiene som allerede eksisterer. Dette ville gitt mer kunnskap om alle typene av effekt, og gitt et mer stødig grunnlag for å støtte inkludering av trening og fysisk aktivitet i retningslinjene for behandling av depresjon.

Avslutning

Depresjon kan ha ulik årsak, fremstå ulikt fra person til person, samt innvirke i personens liv på forskjellig måte. Derfor er det viktig med individuell tilpasning av behandlingen. Videre kan andre komorbide lidelser komplisere tilstandsbildet, og således behandlingsalternativene. Siden depresjon berører flere områder i personens liv (biologiske, sosiale, psykiske og eksistensielle), krever god behandling ofte kombinasjon av ulike tiltak. Målet med behandling er å være fri fra symptomer og ha normal fungering på sosialt og yrkesmessig plan. Dersom behandlingsmulighetene benyttes fullt ut, er det forskningsmessig belegg for at dette målet kan oppnås for de fleste. Ved evidensbasert praksis, skal også pasientens ønsker og behov legges til grunn for valg av behandling. Om pasienten skal kunne foreta hensiktsmessige valg, er det en forutsetning at pasienten har kunnskap om de forskjellige behandlingstypene, og et aktivt samarbeid og engasjement fra pasienten er viktig for et positivt resultat. Det er helsepersonell sin oppgave å gi psykoedukasjon om depresjon og informere om de ulike typene for behandling (Helsedirektoratet, 2010). Trening som behandling for depresjon kan særlig være effektivt for pasienter hvor tradisjonelle psykologiske intervensjoner er mindre akseptabelt (Salomon, 2001, Otto mfl., 2007), eller hvor tradisjonelle intervensjoner ikke har gitt tilfredsstillende resultat.

Tilgang på mer kunnskap gjennom samarbeid mellom forskere og praktiserende fra ulike fagdisipliner, hadde vært nyttig for utarbeidelse og implementering av optimaliserte treningsprogram for pasienter med depresjon. Ströhle

(2009) etterspør flere studier på den kliniske effekten av trening, men også interaksjonen mellom trening og standardbehandling, samt mer informasjon om optimal trening. Vi har i denne metaanalysen forholdt oss til definisjonen for trening. Dette betyr ikke at vi ikke anerkjenner at fysisk aktivitet, som ikke tilfredsstiller den smalere treningsdefinisjonen, også er gunstig for både fysisk og psykisk helse, - all fysisk aktivitet er bedre enn ingen!

Etterord

Gjennom arbeidet vårt med hovedoppgaven disse to årene, har vi jevnlig hatt kontakt med Cochrane som organisasjon og forfatterne av den siste versjonen av "Exercise for depression". Da vi var i ferd med å avslutte arbeidet med denne hovedoppgaven, ble det utgitt en ny versjon av "Exercise for depression" utført av Cooney mfl. (2013). Vi har sett på denne, men vi har dessverre ikke hatt mulighet til å ta den nærmere i betraktning i metaanalysen vår. At flere forfattere arbeider med metaanalyser på samme felt er ikke noe negativt, snarere en styrke. Kun ved å hele tiden oppdatere og revidere kunnskap, kan man komme frem til beste behandling, - noe som vil gagne den faglige diskurs i forskningsfeltet, pasientene, og fra et økonomisk perspektiv samfunnet. Vår metaanalyse skiller seg fra metaanalysen til Cooney mfl. (2013), da vi har inkludert noen studier som de ikke har fanget opp (de la Cerda mfl., 2011, Hoffman mfl., 2011, Krogh mfl., 2012). Dette kan forklares med at Cooney mfl. (2013) har søkt frem til 2013 kun for en database (CCDANCTR), mens søk i de andre databasene ikke er oppdatert siden 2007/2010, i likhet med versjonen til Rimer mfl. (2012). Vårt søk strekker seg altså lengre enn Cochranepublikasjonene "Exercise for Depression", med unntak av for databasen CCDANCTR. I tillegg har vi utført analyser med kun ingen behandling som kontrollgruppe og kombinasjonsbehandling. Således bidrar vår metaanalyse med noe selvstendig og nytt i feltet om trening som intervensjon

for depresjon. Metaanalysen til Cooney mfl. (2013) og vår metaanalyse utfyller dermed hverandre og bidrar til å styrke kunnskapsnivået på dette området.

Referanser

Studiene som er inkludert i metaanalysen og som er videreført fra Rimer mfl. (2012) er markert med en stjerne (*).

De nye studiene som er inkludert er markert med to stjerner (**).

Studier som er vurdert til metaanalysen, men ekskludert er markert med diamant (♦).

- ♦ Akandere, M., & Demir, B. (2011). The effect of dance over depression. *Collegium Antropologicum*, 35, 651-656. Hentet fra http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CDQQFjAD&url=http%3A%2F%2Fhrcak.srce.hr%2Ffile%2F107423&ei=GRYmUoHOB8vCtAbnxYHYDQ&usg=AFQjCNFIKGOiZLfKHD15Dw_PVSi5Qet8Q&sig2=i4u4yAXK3HGyA-fgOcr0uA&bvm=bv.51495398,d.Yms.
- Akobeng, A. K. (2005). Community child health, public health, and epidemiology. Understanding randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 840-844. doi:10.1136/adc.2004.058222
- ♦ Annesi, J. J., & Gorjala, S. (2010). Association of reduction in waist circumference with normalization of mood in obese women initiating exercise supported by the Coach Approach protocol. *Southern Medical Journal*, 103, 517-521. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181de0eb5.
- ♦ Arcos-Carmona, I. M., Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., Gutiérrez-Rubio, A. B., Ramos-González, E., & Moreno-Lorenzo, C. (2011). Effects of aerobic exercise program and relaxation techniques on anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Medicina Clínica*, 137, 398-401. doi:10.1016/j.medcli.2010.09.045.

Andrews, G. (1999). Efficacy, effectiveness and efficiency in mental health service

- delivery. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33, 316–322.
- Andrews, G., Slade, T., & Peters, L. (1999). Classification in psychiatry: ICD-10 versus DSM-IV. *British Journal of Psychiatry*, 174, 3-5.
- Bahr, R. (Ed.). (2009). *Aktivitetshåndboken: Fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: The exercise of control*. New York: WH Freeman & Company.
- ◆ Beckie, T. M., Beckstead, J. W., Schocken, D. D., Evans, M. E., & Fletcher, G. F. (2011). The effects of a tailored cardiac rehabilitation program on depressive symptoms in women: A randomized clinical trial. *International Journal of Nursing Studies*, 48, 3-12. doi:10.1016/j.ijnurstu.2010.06.005
- * Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Doraiswamy, P. M., Watkins, L., Hoffman, B. M., Barbour, K. A., . . . Sherwood, A. (2007). Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine* 2007, 69, 587–96. doi:10.1097/PSY.0b013e318148c19a
- * Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Moore, K. A., Craighead, W. E., Herman, S., Khatri, P., . . . Krishnan, R. (1999). Effects of exercise training on older patients with major depression. *Archives of Internal Medicine*, 159, 2349–2356. doi:10.1001/archinte.159.19.2349
- ◆ Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., O'Connor, C., Keteyian, S., Landzberg, J., Howlett, J., . . . Whellan, D. J. (2012a). Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: The HF-ACTION randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 308, 465-474. doi:10.1001/jama.2012.8720
- ◆ Blumenthal, J. A., Sherwood, A., Babyak, M. A., Watkins, L. L., Smith, P. J.,

- Hoffman, B. M., . . . Hinderliter, A. L. (2012b). Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: Results from the UPBEAT (understanding the prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy) study. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*, 1053-1063. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.040
- ◆ Bratås, O., Espnes, G. A., Rannestad, T., & Walstad, R. (2010). Pulmonary rehabilitation reduces depression and enhances health-related quality of life in COPD patients - Especially in patients with mild or moderate disease. *Chronic Respiratory Disease*, *7*, 229-237. doi:10.1177/1479972310374343
- Bonnet, L. H. (2005). *Effects of aerobic exercise in combination with cognitive therapy on self reported depression* (doktorgradsavhandling). Hofstra University, Hempstead, NY, USA.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to Meta-Analysis*. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd.
- Branden, N. (1994). Working with self-esteem in psychotherapy [Essay]. Hentet fra <http://mol.redbarn.org/objectivism/Writing/NathanielBranden/WorkingWithSelfEsteemInPsychotherapy.html>
- * Brenes, G. A., Williamson, J. D., Messier, S. P., Rejeski, W. J., Pahor, M., Ip, E., . . . Penninx, B. W. J. H. (2007). Treatment of minor depression in older adults: A pilot study comparing sertraline and exercise. *Aging & Mental Health*, *11*, 61–68. doi:10.1080/13607860600736372
- Bårdsen, Å., & Thornquist, E. (2010). Må vi trene for å ha god helse? *Tidsskrift for den norske legeforening*, *130*, 1487-1488. doi:10.4045/tidsskr.10.0312
- ◆ Çakıt, B. D., Nacir, B., Genç, H., Saraçoğlu, M., Karagöz, A., Erdem, H. R., & Ergün,

- U. (2010). Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: A randomized controlled study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *89*, 446-457. doi:10.1097/PHM.0b013e3181d3e71f
- ◆ Callaghan, P., Khalil, E., Morres, I., & Carter, T. (2011). Pragmatic randomised controlled trial of preferred intensity exercise in women living with depression. *BMC public health*, *11*, 465. doi:10.1186/1471-2458-11-465
- Carter, T., Callaghan, P., Khalil, E., & Morres, I. (2012). The effectiveness of a preferred intensity exercise programme on the mental health outcomes of young people with depression: a sequential mixed methods evaluation. *BMC public health*, *12*, 187. doi:10.1186/1471-2458-12-187
- Casacalenda, N., Perry, J. C., & Looper, K. (2002). Remission in major depressive disorder: A comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1354-1360. doi:10.1176/appi.ajp.159.8.1354
- ◆ Casañas, R., Catalán, R., del Val, J. L., Real, J., Valero, S., & Casas, M. (2012). Effectiveness of a psycho-educational group program for major depression in primary care: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, *12*, 230. doi:10.1186/1471-244X-12-230
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, *100*, 126-131. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1424733/pdf/pubhealthrep00100-0016.pdf>
- ◆ Cassilhas, R. C., Antunes, H. K., Tufik, S., & de Mello, M. T. (2010). Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Perceptual and Motor Skills*, *110*, 265-276. doi:10.2466/PMS.110.1.265-276
- ◆ Chalder, M., Wiles, N. J., Campbell, J., Hollinghurst, S. P., Haase, A. M., Taylor, A.

- H., . . . Lewis, G. (2012). Facilitated physical activity as a treatment for depressed adults: randomised controlled trial. *BMJ*, *344*, e2758.
doi:10.1136/bmj.e2758
- ◆ Chan, W., Immink, M. A., & Hillier, S. (2012). Yoga and exercise for symptoms of depression and anxiety in people with post stroke disability: A randomized, controlled pilot trial. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, *18*(3), 34-43.
 - ◆ Chen, L. J., Stevinson, C., Ku, P. W., Chang, Y. K., & Chu, D. C. (2012). Relationships of leisure-time and non-leisure-time physical activity with depressive symptoms: A population-based study of Taiwanese older adults. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *9*, 28.
doi:10.1186/1479-5868-9-28
 - ◆ Christensen, S. B., Dall, C. H., Prescott, E., Pedersen, S. S., & Gustafsson, F. (2012). A high-intensity exercise program improves exercise capacity, self-perceived health, anxiety and depression in heart transplant recipients: a randomized, controlled trial. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *31*, 106-107.
doi:10.1016/j.healun.2011.10.014.
 - * Chu, I. H. (2008) *Effect of exercise intensity during aerobic training on depressive symptoms in initially sedentary depressed women* (doktorgradsavhandling). The Ohio State University, USA.
- Ciocon, J. O., & Galindo-Ciocon, D. (2003, august). *Loneliness and depression in nursing home setting: The effect of a restorative program*. Sammendrag presentert på The International Psychogeriatric Association Eleventh International Congress, Chicago, USA. Sammendrag hentet fra https://asm.confex.com/ipa/11congress/techprogram/paper_2960.htm
- ◆ Collins, T., Lunos, S., Carlson, T., Henderson, K., Lightbourne, M., Nelson, B., &

- Hodges, J. S. (2011). Effects of a home-based walking intervention on mobility and quality of life in people with diabetes and peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, *34*, 2174-2179. doi:10.2337/dc10-2399
- ◆ Conradsson, M., Littbrand, H., Lindelof, N., Gustafson, Y., & Rosendahl, E. (2010). Effects of a high-intensity functional exercise programme on depressive symptoms and psychological well-being among older people living in residential care facilities: A cluster-randomized controlled trial. *Aging & Mental Health*, *14*, 565-576. doi:10.1080/13607860903483078
- Cooney, G. M., Dwan, K., Greig, C. A., Lawlor, D. A., Rimer, J., Waugh, R., . . . Mead, G. E. (2013). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2013*(9), 1-157. doi:10.1002/14651858.CD004366.pub6
- Cozby, P. (2006). *Methods in Behavioral Research*. London: McGraw- Hill.
- Craft, L. L. (2005). Exercise and clinical depression: Examining two psychological mechanisms. *Psychology of Sport and Exercise*, *6*, 151-171. doi:10.1016/j.psychsport.2003.11.003
- ◆ Craft, L. L., Freund, K. M., Culpepper, L., & Perna, F. M. (2007). Intervention study of exercise for depressive symptoms in women. *Journal of Women's Health*, *16*, 1499-1509. doi:10.1089/jwh.2007.0483
- Craft, L. L., & Perna, F. M. (2004). The benefits of exercise for the clinically depressed. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*, *6*, 104-111. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC474733/pdf/i1523-5998-6-3-104.pdf>
- ◆ Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Hansen, H. J., Knudsen, C., . . .

- Ingemann-Hansen, T. (2010). Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis*, 16, 480-490. doi:10.1177/1352458509360040
- Damsa, C., Bumb, A., Bianchi-Demicheli, F., Vidailhet, P., Sterck, R., Andreoli, A., & Beyenburg, S. (2004). " Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1064-1068.
- Deeks, J. J., Higgins J. P. T., & Altman, D. G. (2011). Analysing data and undertaking meta-analyses. I J. P. T. Higgins & S. Green (Eds.), *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5. 1. 0*. Hentet fra http://handbook.cochrane.org/front_page.htm
- Dehue, T. (2005). History of the Control Group. I B. S. Everitt & D. C. Howell (Eds.), *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science* (2) (s. 829-836). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd
- ** de la Cerda, P., Cervelló, E., Cocca, A., & Viciano, J. (2011) Effect of an aerobic training program as complementary therapy in patients with moderate depression. *Perceptual and Motor Skills*, 112, 761-769. doi:10.2466/02.15.pms.112.3.761-769
- ♦ Dereli, E. E., & Yaliman, A. (2010). Comparison of the effects of a physiotherapist-supervised exercise programme and a self-supervised exercise programme on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, 24, 352-362. doi:10.1177/0269215509358933
- ♦ De Zeeuw, E. L. E. J., Tak, E. C. P. M., Dusseldorp, E., & Hendriksen, I. J. M. (2010). Workplace exercise intervention to prevent depression: A pilot randomized controlled trial. *Mental Health and Physical Activity*, 3, 72-77. doi:10.1016/j.mhpa.2010.09.002

- Diener, E. (1984). Subjective Well-Being. *Psychological Bulletin*, *95*, 542-575.
- Hentet fra http://www.google.no/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=3&ved=0CDgQFjAC&url=http%3A%2F%2Finternal.psychology.illinois.edu%2F~ediener%2FDocuments%2FDiener_1984.pdf&ei=tjNFUofeL4e60QXG_4HQAw&usg=AFQjCNHVcuUa4DGI-Tdka6s_0rZcU8UHpQ
- Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., ... & Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity*, *14*, 345-356. doi:10.1038/oby.2006.46
- Dishman, R. K., & O'Connor, P. J. (2009). Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Mental Health and Physical Activity*, *2*, 4–9. doi:10.1016/j.mhpa.2009.01.002
- Doyne, E. J., Chambless, D. L., & Beutler, L. E. (1983). Aerobic exercise as a treatment for depression in women. *Behavior Therapy*, *14*, 434-440. doi:10.1016/S0005-7894(83)80106-3
- * Doyne, E. J., Ossip-Klein, D. J., Bowman, E. D., Osborn, K. M., McDougall-Wilson, I. B., & Neimeyer, R. A. (1987). Running versus weight lifting in the treatment of depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *55*, 748–54. doi:10.1037/0022-006X.55.5.748
- * Dunn, A. L., Trivedi, M. H., Kampert, J. B., Clark, C. G., & Chambliss, H. O. (2005). Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine*, *28*, 1–8. doi:10.1016/j.amepre.2004.09.003
- Edwards, B. C., Lambert, M. J., Moran, P. W., McCully, T., Smith, K. C., & Ellingson, A. G. (1984). A meta-analytic comparison of the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression as measures of treatment outcome. *British Journal of Clinical Psychology*, *23*, 93–99. doi: 10.1111/j.2044-8260.1984.tb00632.x

- ◆ Effing, T., Zielhuis, G., Kerstjens, H., Valk, P., & Palen, J. (2011). Community based physiotherapeutic exercise in COPD self-management: A randomised controlled trial. *Respiratory Medicine*, *105*, 418-426. doi:10.1016/j.rmed.2010.09.017
 - ◆ Eldridge, D., Dawber, N., & Gray, R. (2011). A well-being support program for patients with severe mental illness: A service evaluation. *BMC Psychiatry*, *11*, 46. doi:10.1186/1471-244X-11-46
- Ellard, D. R., Taylor, S. J., Parsons, S., Thorogood, M. (2008). The OPERA trial: A protocol for the process evaluation of a randomised trial of an exercise intervention for older people in residential and nursing accommodation. *Trials*, *12*, 28. doi:10.1186/1745-6215-12-28.
- * Epstein, D. (1986). *Aerobic activity versus group cognitive therapy: An evaluative study of contrasting interventions for the alleviation of clinical depression* (doktorgradsavhandling). University of Nevada, Reno, USA.
- Espenes, G. A., & Smedslund, G. (2009). *Helsepsykologi*. Oslo, Norge: Gyldendal Akademisk Forlag.
- ◆ Faulconbridge, L. F., Wadden, T. A., Rubin, R. R., Wing, R. R., Walkup, M. P., Fabricatore, A. N., . . . Ewing, L. J. (2012). One-year changes in symptoms of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the look AHEAD study. *Obesity*, *20*, 783-793. doi:10.1038/oby.2011.315
- First clinical research (i.d.). FDA guidance - Control groups (E10) [Elektronisk publikasjon]. Hentet fra http://firstclinical.com/regdocs/doc/?showpage=1&db=FDA_Guidance_Control_Groups
- * Foley, L. S., Prapavessis, H., Osuch, E. A., De Pace, J. A., Murphy, B. A., Podolinsky, N. J. (2008). An examination of potential mechanisms for exercise as a treatment for depression: A pilot study. *Mental Health and Physical Activity*, *1*, 69-73. doi:10.1016/j.mhpa.2008.07.001

- Fox, K. R. (1999). The influence of physical activity on mental well-being. *Public Health Nutrition*, 2, 411-418. doi:10.1017/S1368980099000567
- Fox, K. R. (2001). The effects of exercise on self-perceptions and self-esteem. I S. J. H. Biddle, K. R. Fox, & S. H. Boutcher (Eds.), *Physical Activity and Psychological Well-Being* (s. 88-117). London: Routledge.
- Franz, S. I., & Hamilton, G. V. (1905). The effects of exercise upon the retardation in conditions of depression. *American Journal of Psychiatry*, 62, 239-256.
- * Fremont, J., & Craighead, L. W. (1987). Aerobic exercise and cognitive therapy in the treatment of dysphoric moods. *Cognitive Therapy and Research*, 11, 241-51. doi:10.1007/BF01183268
- ♦ García-Toro, M., Ibarra, O., Gili, M., Serrano, M. J., Oliván, B., Vicens, E., & Roca, M. (2012). Four hygienic-dietary recommendations as add-on treatment in depression: A randomized-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 140, 200-203. doi:10.1016/j.jad.2012.03.031
- ♦ Gary, R. A., Dunbar, S. B., Higgins, M. K., Musselman, D. L., & Smith, A. L. (2010). Combined exercise and cognitive behavioral therapy improves outcomes in patients with heart failure. *Journal of Psychosomatic Research*, 69, 119-131. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.01.013
- Gotta, G. (2011). *Sex differences and the effects of exercise on depression and executive functioning in older adults* (doktorgradsavhandling). Tilgjengelig fra ProQuest Dissertation & Theses Database. (UMI nr: 3467148).
- ♦ Greenwood, S. A., Lindup, H., Taylor, K., Koufaki, P., Rush, R., MacDougall, I. C., & Mercer, T. H. (2012). Evaluation of a pragmatic exercise rehabilitation programme in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27, 126-134. doi:10.1093/ndt/gfs272
- Greer, T. L., & Trivedi, M. H. (2009). Exercise in the treatment of depression. *Current*

Psychiatry Reports, 11, 466-472. doi:10.1007/s11920-009-0071-4

- Greist, J. H., Klein, M. H., Eischens, R.R., Faris, J., Gurman, A. S. & Morgan, W. P. (1979). Running as treatment for depression. *Comprehensive Psychiatry*, 20, 41-54. doi:10.1016/0010-440X(79)90058-0
- ◆ Gutiérrez, C. V., Torres Luque, G., Abalos Medina, G. M., Argente del Castillo, M. J., Guisado, I. M., Guisado Barrilao, R., & Ramirez Rodrigo, J. (2012). Influence of exercise on mood in postmenopausal women. *Journal of Clinical Nursing*, 21, 923-928. doi:10.1111/j.1365-2702.2011.03972.x
 - ◆ Harris, J. E., Eng, J., Miller, W., & Dawson, A. (2010). Role of activity in the reduction of depressive symptoms post stroke. Abstracts From the 1st Canadian Stroke Congress. *Stroke*, 41, 473-510. doi:10.1161/STR.0b013e3181e6c862
 - ◆ Heim, M. E., Heim, M., & Nicklas, A. (2011, september). Resistance training for cancer-related fatigue: A controlled, randomized study. Sammendrag presentert på konferanse for hematologi og onkologi i Basel, Sveits. *Onkologie*, 34(Suppl.6).185–234. doi:10.1159/000333303
- Heimbeck, A., & Hölter, G. (2011). Bewegungstherapie und Depression – Evaluationsstudie zu einer unspezifischen und einer störungsorientierten bewegungstherapeutischen Förderung im klinischen Kontext. [Movement therapy and depression-Evaluation study of a disorder-oriented and an unspecific movement-therapeutic support in clinical context]. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*, 61, 200-207. doi:10.1055/s-0030-1267999
- Helsedirektoratet (2009). *Statens Helsetilsyn; nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten* (15-1561). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet fra <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-retningslinjer-for->

diagnostisering-og-behandling-av-voksne-med-depresjon-i-primer--og-
spesialisthelsetjenesten/Publikasjoner/nasjonale-retningslinjer-for-
diagnostisering-og-behandling-av-voksne-med-depresjon.pdf

Helsedirektoratet (2010). *Veiviser i møte med helsepersonell. Informasjon til brukere og pårørende om anbefalt behandling av depresjon*. Oslo: Helsedirektoratet. Hentet fra <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/veiviser-i-mote-med-helsepersonell---informasjon-til-brukere-og-parorende-om-anbefalt-behandling-av-depresjon/Publikasjoner/veiviser-i-mote-med-helsepersonell-informasjon-til-brukere-og-parorende-om-anbefalt-behandling-av-depresjon.pdf>

◆ Hemat-Far, A., Shahsavari, A., & Mousavi, S. R. (2012). Effects of selected aerobic exercises on the depression and concentrations of plasma serotonin in the depressed female students aged 18 to 25. *Journal of Applied Research*, 12, 47-52. Hentet fra <http://jrnlappliedresearch.com/articles/Vol12Iss1/Vol12%20Iss1Mousavi.pdf>

* Hess-Homeier, M. J. (1981). *A comparison of beck's cognitive therapy and jogging as treatments for depression* (doktorgradsavhandling). University of Montana, Missoula, USA.

Higgins, J. P. T., & Altman, D. G. (2008). Assessing risk of bias in included studies. I J. P. T. Higgins & S. Green (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.0*. Hentet fra <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook500/>

Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, 327, 557-560.
doi:10.1136/bmj.327.7414.557

Hirsch, M., & Birnbaum, R. J. (2013, 26. september) Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects [Elektronisk

publikasjon]. Hentet fra http://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects?detectedLanguage=en&source=search_result&search=SSRI&selectedTitle=1%7E150&provider=noProvider

Kierkegaard, S. (1991). *Samlede værker. 5. utg.* København: Gyldendal.

** Hoffman, B. M., Babyak, M. A., Craighead, W. E., Sherwood, A., Doraiswamy, P.

M., Coons, M. J., & Blumenthal, J. A. (2011). Exercise and pharmacotherapy in patients with major depression: One-year follow-up of the smile study.

Psychosomatic Medicine, 73, 127–133. doi:10.1097/PSY.0b013e31820433a5

◆ Hoffman, J. M., Bell, K. R., Powell, J. M., Behr, J., Dunn, E. C., Dikmen, S., &

Bombardier, C. H. (2010). A randomized controlled trial of exercise to improve mood after traumatic brain injury. *PM & R: the Journal of Injury, Function, and Rehabilitation, 2*, 911-919. doi:10.1016/j.pmrj.2010.06.008

◆ Holmgren, E., Gosman-Hedstrom, G., Lindstrom, B., & Wester, P. (2010). What is the

benefit of a high-intensive exercise program on health-related quality of life and depression after stroke? A randomized controlled trial. *Advances in Physiotherapy, 12*, 125-133. doi:10.3109/14038196.2010.488272

◆ Hughes, S. L., Seymour, R. B., Campbell, R. T., Desai, P., Huber, G., & Chang, H. J.

(2010). Fit and Strong!: Bolstering maintenance of physical activity among older adults with lower-extremity osteoarthritis. *American Journal of Health Behavior, 34*, 750-763. doi:10.5993/AJHB.34.6.10

◆ Imayama, I., Alfano, C. M., Kong, A., Foster-Schubert, K. E., Bain, C. E., Xiao, L., . . .

McTiernan, A. (2011). Dietary weight loss and exercise interventions effects on quality of life in overweight/obese postmenopausal women: A randomized

- controlled trial. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 8, 118. doi:10.1186/1479-5868-8-118
- ◆ Johannesson, E., Simrén, M., Strid, H., Bajor, A., & Sadik, R. (2011). Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 106, 915-922. doi:10.1038/ajg.2010
 - ◆ Justine, M., & Hamid, T. A. (2010). A multicomponent exercise program for institutionalized older adults. *Journal of Gerontological Nursing*, 36(10), 32-41. doi:10.3928/00989134-20100330-09
 - ◆ Kemp, D. E., Gao, K., Fein, E. B., Chan, P. K., Conroy, C., Obral, S., . . . Calabrese, J. R. (2012). Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: Lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14, 780-789. doi:10.1111/bdi.12013
 - ◆ Kerr, J., Calfas, K. J., Caparosa, S., Stein, M. B., Sieber, W., Abascal, L. B., . . . Patrick, K. (2008). A pilot study to assess the feasibility and acceptability of a community based physical activity intervention (involving Internet, telephone, and pedometer support), integrated with medication and mood management for depressed patients. *Mental Health and Physical Activity*, 1, 40-45. doi:10.1016/j.mhpa.2008.06.002
 - ◆ Khallaf, M., & Fathy, H. (2011). Effect of treadmill training on activities of daily living and depression in patients with Parkinson's disease. *Middle East Current Psychiatry*, 18, 144-148. doi:10.1097/01.XME.0000398454.71337.40
 - * Klein, M. H., Greist, J. H., Gurman, R. A., Neimeyer, R. A., Lesser, D. P., & Bushnell, N. J. (1985). A comparative outcome study of group psychotherapy vs. exercise treatments for depression. *International Journal of Mental Health*, 13, 148-77. Hentet fra <http://www.jstor.org/stable/41344367>

- ◆ Kline, C. E., Ewing, G. B., Burch, J. B., Blair, S. N., Durstine, J. L., Davis, J. M., & Youngstedt, S. D. (2012). Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *8*, 357-365. doi:10.5664/jcsm.2022
- * Knubben, K., Reischies, F. M., Adli, M., Schlattmann, P., Bauer, M., & Dimeo, F. (2007). A randomised controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *British Journal of Sports Medicine*, *41*, 29–33. doi:10.1136/bjism.2006.030130
- ◆ Korstjens, I., Mesters, I., May, A. M., van Weert, E., van den Hout, J. H. C., Ros, W., van den Borne, B. (2011). Effects of cancer rehabilitation on problem-solving, anxiety and depression: A RCT comparing physical and cognitive-behavioural training versus physical training. *Psychology & Health*, *26*, 63-82. doi:10.1080/08870441003611569
- ◆ Kouidi, E., Karagiannis, V., Grekas, D., Iakovides, A., Kaprinis, G., Tourkantonis, A., & Deligiannis, A. (2010). Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* *17*, 160-167. doi:10.1097/HJR.0b013e32833188c4
- Kraemer, H. C. (2000). Pitfalls of multisite randomized clinical trials of efficacy and effectiveness. *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 533-541. Hentet fra m.schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/26/3/533.full.pdf
- Kraemer, H. C., Gardner, C., Brooks, J. O., & Yesavage, J. A. (1998). Advantages of excluding underpowered studies in meta-analysis: Inclusionist versus exclusionist viewpoints. *Psychological Methods* *3*, 23-31. doi:10.1037//1082-989X.3.1.23
- Kringelen, E., Torgersen, S., & Cramer, V. (2001) Norwegian psychiatric epidemiological study. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1091-1098.

doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1091

- * Krogh, J., Saltin, B., Gluud, C., & Nordentoft, M. (2009). The DEMO Trial: a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial of strength versus aerobic versus relaxation training for patients with mild to moderate depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *70*, 790–800. doi:10.4088/JCP.08m04241
- ** Krogh, J., Videbech, P., Thomsen, C., Gluud, C., & Nordentoft, M. (2012). DEMO- II Trial. Aerobic exercise versus stretching exercise in patients with major depression-A randomised clinical trial. *PLoS ONE*, *7*(10), e48316. doi:10.1371/journal.pone.0048316
- Kruisdijk, F. R., Hendriksen, I. J., Tak, E. C., Beekman, A. T., & Hopman-Rock, M. (2012). Effect of running therapy on depression (EFFORT-D). Design of a randomised controlled trial in adult patients [ISRCTN 1894]. *BMC public health*, *12*, 50. doi:10.1186/1471-2458-12-50
- Lawlor, D. A., Hopker, S. W. (2001). The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: Systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, *322*, 763–767. doi:10.1136/bmj.322.7289.763
- Lebow, J. (2013, 15. juli). Overview of psychotherapies [Elektronisk oversikt]. Hentet fra http://www.uptodate.com/contents/overview-ofpsychotherapies?source=see_link&anchor=H432862147#H432862147
- ♦ Lee, S. A., Kang, J. Y., Kim, Y. D., An, A. R., Kim, S. W., Kim, Y. S., & Lim, J. Y. (2010). Effects of a scapula-oriented shoulder exercise programme on upper limb dysfunction in breast cancer survivors: A randomized controlled pilot trial. *Clinical Rehabilitation*, *24*, 600-613. doi:10.1177/0269215510362324
- ♦ Legrand, F., & Hauze, J. P. (2007). Antidepressant effects associated with different exercise conditions in participants with depression: a pilot study. *Journal of*

Sport & Exercise Psychology, 29, 348-364. Hentet fra http://www.univ-reims.eu/rubrique-cachee/laboratoires-labelises/ea-4298-laboratoire-de-psychologie-appliquee-lpa/gallery_files/site/1/1697/3184/12879/13024/13027.pdf

- ◆ Legrand, F. D., & Thatcher, J. (2011). Acute mood responses to a 15-minute long walking session at self-selected intensity: effects of an experimentally-induced telic or paratelic state. *Emotion*, 11, 1040-1045. doi:10.1037/a0022944
- ◆ Levinger, I., Selig, S., Goodman, C., Jerums, G., Stewart, A., & Hare, D. L. (2011). Resistance training improves depressive symptoms in individuals at high risk for type 2 diabetes. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 25, 2328-2333. doi:10.1519/JSC.0b013e3181f8fd4a
- ◆ Lim, Y. M., & Hong, G. R. S. (2010). Effect of 16-week Kouk-Sun-Do exercise on physical fitness, emotional state, and immunoglobulin A in community-dwelling elders in Korea. *Applied Nursing Research*, 23, 91-100. doi:10.1016/j.apnr.2008.05.004
- ◆ Lincoln, A. K., Shepherd, A., Johnson, P. L., & Castaneda-Sceppa, C. (2011). The impact of resistance exercise training on the mental health of older Puerto Rican adults with type 2 diabetes. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 66, 567-570. doi:10.1093/geronb/gbr034
- Liu, S. S., & Ziegelstein, R. C. (2010). Depression in patients with heart disease: The case for more trials. *Future Cardiology*, 6, 547-556. doi:10.2217/fca.10.18
- ◆ López-Rodríguez, M. D. M., Castro-Sánchez, A. M., Fernández-Martínez, M., Matarán-Peñarrocha, G. A., & Rodríguez-Ferrer, M. E. (2012). Comparación entre biodanza en medio acuático y stretching en la mejora de la calidad de vida y dolor en los pacientes con fibromyalgia. [Comparison between aquatic-

biodanza and stretching for improving quality of life and pain in patients with fibromyalgia]. *Atención Primaria*, 44, 641-650.

doi:10.1016/j.aprim.2012.03.002

- ◆ Ma, W., Hu, D., Liu, G., Jiang, J., Deng, B., Liu, R., . . . Gao, W. (2010, Juni). Effect of patient-specific intervention of depression on quality of life after acute coronary syndrome. Abstracts From the World Congress of Cardiology Scientific Session, *Circulation*, 122, e115.
doi:10.1161/circulationaha.110.192774
- ◆ Maci, T., Pira, F. L., Quattrocchi, G., Nuovo, S. D., Perciavalle, V., & Zappia, M. (2012). Physical and cognitive stimulation in Alzheimer disease. The GAIA project: A pilot study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 27, 107-113. doi:10.1177/1533317512440493
- ◆ Mailey, E. L., Wójcicki, T. R., Motl, R. W., Hu, L., Strauser, D. R., Collins, K. D., & McAuley, E. (2010). Internet-delivered physical activity intervention for college students with mental health disorders: a randomized pilot trial. *Psychology, Health & Medicine*, 15, 646-659. doi:10.1080/13548506.2010.498894
- Major, E. F., Dalgard, O. S., Mathisen, K. S., Nord, E., Ose, S., Rognerud, M., & Aarø L. E. (2011). *Bedre føre var. Psykisk helse: Helsefremmende og forebyggende tiltak og anbefalinger* (Nasjonalt folkehelseinstitutt, rapport nr. 1/2011). Hentet fra <http://www.fhi.no/dokumenter/1b2e13863a.pdf>
- Marley, J. (2000). Efficacy, effectiveness, efficiency. *Australian Prescriber*, 23, 114-115. Hentet fra www.australianprescriber.com/magazine/23/6/article/403.pdf
- Martinsen, E. W., Hoffart, A., & Solberg, Ø. (1989). Comparing aerobic with nonaerobic forms of exercise in the treatment of clinical depression: A randomized trial. *Comprehensive Psychiatry*, 30, 324-331. doi:10.1016/0010-440X(89)90057-6

- * Martinsen, E. W., Medhus, A., Sandvik, L. (1985). Effects of aerobic exercise on depression: A controlled study. *British Medical Journal*, 291(6488), 109. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1416251/?page=1>
- ♦ Martiny, K., Refsgaard, E., Lund, V., Lunde, M., Sørensen, L., Thougard, B., . . . Bech, P. (2012). A 9-week randomized trial comparing a chronotherapeutic intervention (wake and light therapy) to exercise in major depressive disorder patients treated with duloxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 1234-1242. doi:10.4088/JPC.11m07625
- ♦ Marzolini, S., Jensen, B., & Melville, P. (2009). Feasibility and effects of a group-based resistance and aerobic exercise program for individuals with severe schizophrenia: A multidisciplinary approach. *Mental Health and Physical Activity*, 2, 29-36. doi:10.1016/j.mhpa.2008.11.001
- ♦ Mata, J., Thompson, R. J., Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Gotlib, I. H. (2012). Walk on the bright side: physical activity and affect in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 121, 297-308. doi:10.1037/a0023533
- ♦ Mata, J., Hogan, C. L., Joormann, J., Waugh, C. E., & Gotlib, I. H. (2013). Acute exercise attenuates negative affect following repeated sad mood inductions in persons who have recovered from depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(1), 45-50. doi:10.1037/a0029881
- * Mather, A. S., Rodrigues, C., Guthrie, M. F., McHarg, A. M., Reid, I. C., & McMurdo, M. E. T. (2002). Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 180, 411-5. doi:10.1192/bjp.180.5.411
- ♦ McAuley, E., White, S. M., Rogers, L. Q., Motl, R. W., & Courneya, K. S. (2010).

Physical activity and fatigue in breast cancer and multiple sclerosis:

Psychosocial mechanisms. *Psychosomatic Medicine*, 72, 88-96.

doi:10.1097/PSY.0b013e3181c68157

McCann, I. L., & Holmes, D. S. (1984). Influence of aerobic exercise on depression.

Journal of Personality and Social Psychology, 46, 1142–1147.

doi:10.1037/0022-3514.46.5.1142

McClintock, S. M., Husain, M. M., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J.

W., Trivedi, M. H., . . . Rush, A. J. (2011). Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication.

Journal of Clinical Psychopharmacology, 31, 180–186.

doi:10.1097/JCP.0b013e31820ebd2c.

◆ McClure, J. B., Catz, S. L., Ludman, E. J., Richards, J., Riggs, K., & Grothaus, L. (2011). Feasibility and acceptability of a multiple risk factor intervention: The Step Up randomized pilot trial. *BMC Public Health*, 11, 167. doi:10.1186/1471-2458-11-167

◆ McGale, N., McArdle, S., & Gaffney, P. (2011). Exploring the effectiveness of an integrated exercise/CBT intervention for young men's mental health. *British Journal of Health Psychology*, 16, 457-471. doi:10.1348/135910710X522734

* McNeil, J. K., LeBlanc, E. M., & Joyner, M. (1999). The effect of exercise on depressive symptoms in the moderately depressed elderly. *Psychology and Aging*, 6, 487–488. doi:10.1037/0882-7974.6.3.487

Mead, G.E., Morley, W., Campbell, P., Greig, C.A., McMurdo, M., Lawlor, D.A.

(2009). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(3), 1-62. doi:10.1002/14651858.CD004366.pub4

◆ Mehnert, A., Veers, S., Howaldt, D., Braumann, K. M., Koch, U., & Schulz, K. H. (2011). Effects of a physical exercise rehabilitation group program on anxiety,

depression, body image, and health-related quality of life among breast cancer patients. *Onkologie*, 34, 248-253.

- ◆ Melnyk, B. M., Jacobson, D., Kelly, S., O'Haver, J., Small, L., & Mays, M. Z. (2009) Improving the mental health, healthy lifestyle choices, and physical health of Hispanic adolescents: a randomized controlled pilot study. *Journal of School Health*, 79, 575-84. doi:10.1111/j.1746-1561.2009.00451.x.
- ◆ Mendes, F. A. R., Gonçalves, R. C., Nunes, M. P. T, Saraiva-Romanholo, B. M., Cukier, A., Stelmach, R., . . . Carvalho, C. R. F. (2010). Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: A randomized clinical trial. *Chest*, 138, 331-337. doi:10.1378/chest.09-2389
- ◆ Meshcheryakova, N., Belevskiy, A., Cherniak, A., & Semashko, O. (2010, September). *The role of exercise and respiratory training on the depression level in COPD patients*. Foredrag presentert på European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, Spania. Abstrakt hentet fra http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_10/main_frameset.htm
- ◆ Middleton, L. E., Poelke, G., Santos-Modesitt, W., Yaffe, K., Barnes, D. E., & Goodson, W. (2012). Impact of a 12-week exercise intervention on non-cognitive outcomes in sedentary elders with cognitive complaints or mild cognitive impairment: Findings from the max trial. *Alzheimer's & Dementia*, 8(4, Supplement), 82. doi:10.1016/j.jalz.2012.05.199
- ◆ Midtgaard, J., Stage, M., Møller, T., Andersen, C., Quist, M., Rørth, M., . . . Adamsen, L. (2011). Exercise may reduce depression but not anxiety in self-referred cancer patients undergoing chemotherapy. Post-hoc analysis of data from the 'Body & Cancer' trial. *Acta Oncologica*, 50, 660-669. doi:10.3109/0284186X.2010.543145
- ◆ Milani, R. V., Lavie, C. J., Mehra, M. R., & Ventura, H. O. (2011). Impact of exercise

training and depression on survival in heart failure due to coronary heart disease.
American Journal of Cardiology, 107, 64-68.

doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.047

- ◆ Moros, T., Ruidiaz, R., Caballero, A., Serrano, E., Martínez, V., Tres, A. (2010).
Ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama. [Effects of an exercise training
program on the quality of life of women with breast cancer on chemotherapy].
Revista médica de Chile, 138, 715-722. doi:10.4067/S0034-
98872010000600008
- ◆ Mortazavi, S. S., Mohammad, K., Ardebili, H. E., Beni, R. D., Mahmoodi, M., &
Keshteli, A. H. (2012). Mental disorder prevention and physical activity in
Iranian elderly. *International Journal of Preventive Medicine*, 3(Suppl. 1), 64-
72. Hentet fra http://www.google.no/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDEQFjAB&url=http%3A%2F%2Fijpm.mui.ac.ir%2Findex.php%2Fijpm%2Farticle%2Fdownload%2F536%2F417&ei=_DszUt6CDNT04QSM-oGgDw&usg=AFQjCNFAI0M_zCUl7Xv_pp68XIxmJOZcJQ&sig2=SvW3f0n5E_W9nSH8zgKnTw&bvm=bv.52164340,d.bGE
- ◆ Mosquera-Valderrama, Y. F., Robledo-Colonia, A. F., & Ramirez-Velez, R. (2012).
Ensayo clínico controlado de la influencia del entrenamiento aeróbico en la
tolerancia al ejercicio y los síntomas depresivos en primigestantes colombianas.
[Clinical trial to assess the effect of aerobic physical exercise on exercise
tolerance and depressive symptoms in Colombian nulliparous pregnant women].
Progresos de Obstetricia y Ginecologia, 55, 385-392.
doi:10.1016/j.pog.2012.03.010
- ** Mota-Pereira, J., Silverio, J., Carvalho, S., Ribeiro, J. C., Fonte, D., Ramos, J.
(2011). Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant

patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 1005-1011, doi:10.1016/j.jpsychires.2011.02.005

Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007).

Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys, *The Lancet*, 370, 851-858. doi:10.1016/S0140-6736(07)61415-9

♦ Murphy, S. M., Edwards, R. T., Williams, N., Raisanen, L., Moore, G., Linck, P., . . .

Moore, L. (2012). An evaluation of the effectiveness and cost effectiveness of the National Exercise Referral Scheme in Wales, UK: a randomised controlled trial of a public health policy initiative. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 66, 745-753. doi:10.1136/jech-2011-200689

Murray, E. A., Wise, S. P., & Drevets, W. C. (2011). Localization of dysfunction in

major depressive disorder: Prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 69(12), e43-e54. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.041

♦ Murtezani, A., Hundozi, H., Orovcanec, N., Sllamniku, S., & Osmani, T. (2011). A

comparison of high intensity aerobic exercise and passive modalities for the treatment of workers with chronic low back pain: A randomized, controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 47, 359-366. Hentet fra <http://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/A%252F%252BBguiuCorrd3BQON5g9hacCp3wUuM5egMmJKI8ufXDKI95rJL4s38G5H9vrC%252BAFWvJ6QahpbJYiU48BcGkFw%253D%253D/R33Y2011N03A0359.pdf>

* Mutrie, N. (1988). *Exercise as a Treatment for Depression within a National Health*

Service (doktorgradsavhandling). Pennsylvania State University, PA, USA.

Hentet fra ProQuest Dissertations and Theses Database. (DAI-A 47/04, s 1236, Oct 1986).

Mykletun, A., Knudsen, A. K., & Mathiesen, K. S. (2009). *Psykiske lidelser i Norge: Et*

folkehelseperspektiv. (Nasjonalt folkehelseinstitutt, rapport nr. 8/2009). Hentet fra <http://www.fhi.no/dav/68675aa178.pdf>

* Nabkasorn, C., Miyai, N., Sootmongkol, A., Junprasert, S., Yamamoto, H., Arita, M., & Miyashita, K. (2005). Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *European Journal of Public Health, 16*, 179–84. doi:10.1093/eurpub/cki159

NICE. (2009). *Depression: The treatment and management of depression in adults* (NICE clinical guideline 90, partial update of NICE clinical guideline 23). Hentet fra <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg90niceguideline.pdf>

♦ Norman, E., Sherburn, M., Osborne, R. H., & Galea, M. P. (2010). An exercise and education program improves well-being of new mothers: a randomized controlled trial. *Physical Therapy, 90*, 348-355. doi:10.2522/ptj.20090139

♦ Oeland, A. M., Laessoe, U., Olesen, A. V., & Munk-Jørgensen, P. (2010). Impact of exercise on patients with depression and anxiety. *Nordic Journal of Psychiatry, 64*, 210-217. doi:10.3109/08039480903511373

Olfson, M., Marcus, S. C., Druss, B., Elinson, L., Tanielian, T., & Pincus, H. A. (2002). National trends in the outpatient treatment of depression. *The Journal of the American Medical Association, 287*, 203-209. doi:10.1001/jama.287.2.203.

Ommundsen, Y., & Aadland, A. (2009). *Fysisk inaktive voksne i Norge. Hvem er inaktive- og hva motiverer til økt fysisk aktivitet?* (Rapport). Oslo: Helsedirektoratet, Kreftforeningen og Norges Bedriftsidrettsforbund. Hentet fra <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/fysisk-inaktive-voksne-i-norge-hvem-er-de-og-hva-motiverer-til-okt-fysisk-aktivitet/Publikasjoner/fysisk-inaktive-voksne-i-norge-hvem-er-de-og-hva-motiverer-til-okt-fysisk-aktivitet.pdf>

- Orth, D. K. (1979). *Clinical Treatments for Depression* (doktorgradsavhandling).
West Virginia University, Morgantown, WV, USA.
- Ossip-Klein, D. J., Doyne, E. J., Bowman, E. D., Osborn, K. M., McDougall-Wilson, L. B., & Neimeyer, R. A. (1989). Effects of running or weight lifting on self-concept in clinically depressed women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 57*, 158-161. Hentet fra:
<http://bellsouthpwp2.net/c/b/cbdrziegler/Ossip.pdf>
- Otto, M. W., Church, T. S., Craft, L. L., Greer, T. L., Smits, J. A. J., & Trivedi, M. H. (2007). Exercise for mood and anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry, 9*, 287–294. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2018853/pdf/i1523-5998-9-4-287.pdf>
- ◆ Özdemir, E. P., Solak, O., Fidan, F., Demirdal, U. S., Evcik, D., Ünlü, M., & Kavuncu, V. (2010). The effect of water-based pulmonary rehabilitation on anxiety and quality of life in chronic pulmonary obstructive disease patients. *Journal of Medical Sciences, 30*, 880-887. doi:10.5336/medsci.2008-9971
- Ozbolt, L. B., & Nemeroff, C. B. (2013). HPA Axis Modulation in the Treatment of Mood Disorders. I D. Schoepf (Ed.), *Psychiatric Disorders - New Frontiers in Affective Disorders*. doi: 10.5772/51600.
- ◆ Penttinen, H. M., Saarto, T., Kellokumpu-Lehtinen, P., Blomqvist, C., Huovinen, R., Kautiainen, H., . . . Hakamies-Blomqvist, L. (2011). Quality of life and physical performance and activity of breast cancer patients after adjuvant treatments. *Psycho-Oncology, 20*, 1211-1220. doi:10.1002/pon.1837
- ◆ Perna, F. M., Craft, L., Freund, K. M., Skrinar, G., Stone, M., Kachnic, L., . . . Battaglia, T. A. (2010). The effect of a cognitive behavioral exercise intervention on clinical depression in a multiethnic sample of women with breast

cancer: A randomized controlled trial. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*, 8, 36-47. doi:10.1080/1612197X.2010.9671932

Perraton L. G., Kumar, S., & Machotka, Z. (2009). Exercise parameters in the treatment of clinical depression: A systematic review of randomized controlled trials.

Journal of Evaluation in Clinical Practice, 16, 597-604. doi:10.1111/j.1365-2753.2009.01188.x

◆ Piette, J. D., Valenstein, M., Himle, J., Duffy, S., Torres, T., Vogel, M., &

Richardson, C. (2011). Clinical complexity and the effectiveness of an

intervention for depressed diabetes patients. *Chronic Illness*, 7, 267-278.

doi:10.1177/1742395311409259

* Pilu, A., Sorba, M., Hardoy, M. C., Floris, A. L., Mannu, F., Seruis, M. L., . . . Carta,

M. G. (2007). Efficacy of physical activity in the adjunctive treatment of major

depressive disorders: preliminary results. *Clinical Practice and Epidemiology in*

Mental Health, 3, 8. doi:10.1186/1745-0179-3-8.

◆ Pinniger, R., Brown, R. F., Thorsteinsson, E. B., & McKinley, P. (2012). Argentine

tango dance compared to mindfulness meditation and a waiting-list control: A

randomised trial for treating depression. *Complementary Therapies in Medicine*,

20, 377-384. doi:10.1016/j.ctim.2012.07.003

◆ Pischke, C. R., Frenda, S., Ornish, D., & Weidner, G. (2010). Lifestyle changes are

related to reductions in depression in persons with elevated coronary risk factors.

Psychology & Health, 25, 1077-1100. doi:10.1080/08870440903002986

◆ Reid, K. J., Baron, K. G., Lu, B., Naylor, E., Wolfe, L., & Zee, P. C. (2010). Aerobic

exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with

insomnia. *Sleep Medicine*, 11, 934-940. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.014

◆ Rethorst, C. D., Landers, D. M., Nagoshi, C. T., & Ross, J. T. (2010). Efficacy of

exercise in reducing depressive symptoms across 5-HTTLPR genotypes.

Medicine and Science in Sports and Exercise, 42, 2141-2147.

doi:10.1249/MSS.0b013e3181de7d51

- ◆ Rethorst, C. D., Moynihan, J., Lyness, J. M., Heffner, K. L., & Chapman, B. P. (2011). Moderating effects of moderate-intensity physical activity in the relationship between depressive symptoms and interleukin-6 in primary care patients. *Psychosomatic Medicine*, 73, 265-269.

doi:10.1097/PSY.0b013e3182108412

Rethorst, C. D., Wipfli, B. M., & Landers, D. M. (2009). The antidepressive effects of exercise. *Sports Medicine*, 39, 491-511. doi:10.2165/00007256-200939060-00004

- * Reuter, M., Mutrie, N., & Harris, D. V. (1984). *Running as an adjunct to counseling in the treatment of depression* (unpublisert manuskript). Pennsylvania State University, Pennsylvania, USA.

Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., & Sauer, H. (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology*, 31, 160–168.

doi:10.1159/000066239

Rimer, J., Dwan, K., Lawlor, D. A., Greig, C. A., McMurdo, M., Morley, W., Mead, G. E. (2012). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(7), 1-101. doi:10.1002/14651858.CD004366.pub5

Robertson, R., Robertson, A., Jepson, R., & Maxwell, M. (2012). Walking for depression or depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Mental Health and Physical Activity*, 5, 66- 75. doi:10.1016/j.mhpa.2012.03.002

- ◆ Robledo-Colonia, A. F., Sandoval-Restrepo, N., Mosquera-Valderrama, Y. F., Escobar-Hurtado, C., & Ramírez-Vélez, R. (2012). Aerobic exercise training during pregnancy reduces depressive symptoms in nulliparous women: A

randomised trial. *Journal of Physiotherapy*, 58, 9-15. doi:10.1016/S1836-9553(12)70067-X

- ◆ Rosenberg, D., Depp, C. A., Vahia, I. V., Reichstadt, J., Palmer, B. W., Kerr, J., . . . Jeste, D. V. (2010). Exergames for subsyndromal depression in older adults: A pilot study of a novel intervention. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 221-226. doi:10.1097/JGP.0b013e3181c534b5
- ◆ Roshan, V. D., Pourasghar, M., & Mohammadian, Z. (2011). The efficacy of intermittent walking in water on the rate of MHPG sulfate and the severity of depression. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 5(2), 26-31. Hentet fra http://www.google.no/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDgQFjAB&url=http%3A%2F%2Fijpbs.mazums.ac.ir%2Fbrowse.php%3Fa_id%3D40%26slc_lang%3Den%26sid%3D1%26ftxt%3D1&ei=B8UyUrOfFIao4ASs3YHgCw&usg=AFQjCNH_HUSLu6KDvC4y7uASoyaH-WPIcg&sig2=AbgRVn7N619RpnuTZ52SWA&bvm=bv.52164340,d.bGE
- ◆ Saarto, T., Sievänen, H., Kellokumpu-Lehtinen, P., Nikander, R., Vehmanen, L., Huovinen, R., ... & Blomqvist, C. (2012). Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial. *Osteoporosis International*, 23, 1601-1612.
- ◆ Sabapathy, N. M., Minahan, C. L., Turner, G. T., & Broadley, S. A. (2011). Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: A randomized pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 25, 14-24. doi:10.1177/0269215510375908
- Salmon, P. (2001). Effects of physical exercise on anxiety, depression and sensitivity to stress - A unifying theory. *Clinical Psychology Review*, 21, 33-61. doi:10.1016/S0272-7358(99)00032-X
- ◆ Sañudo, B., Galiano, D., Carrasco, L., Blagojevic, M., de Hoyo, M., & Saxton, J.

- (2010). Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *91*, 1838-1843. doi:10.1016/j.apmr.2010.09.006
- ◆ Sañudo, B., Galiano, D., Carrasco, L., de Hoyo, M., & McVeigh, J. G. (2011). Effects of a prolonged exercise program on key health outcomes in women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *43*, 521-526. doi:10.2340/16501977-0814
 - ◆ Sañudo, B., Carrasco, L., de Hoyo, M., & McVeigh, J. G. (2012). Effects of exercise training and detraining in patients with fibromyalgia syndrome: A 3-yr longitudinal study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *91*, 561-569; quiz 570-563. doi:10.1097/PHM.0b013e31824faa03
 - ◆ Scheewe, T. W., Backx, F. J. G., Takken, T., Jörg, F., van Strater, A. C. P., Kroes, A. G., . . . Cahn, W. (2011). Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: A randomised controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*, 464-473. doi:10.1111/acps.12029
- Schneibel, R., Brakemeier, E.L., Wilbertz, G., Dykierrek, P., Zobel, I., & Schramm, E. (2012). Sensitivity to detect change and the correlation of clinical factors with the Hamilton Depression Rating Scale and the Beck Depression Inventory in depressed inpatients. *Psychiatry Research*, *198*, 62-67. doi:10.1016/j.psychres.2011.11.014
- ** Schuch, F. B., Vasconcelos-Moreno, M. P., Borowsky, C., & Fleck, M. P. (2011). Exercise and severe depression: Preliminary results of an add-on study. *Journal of Affective Disorders*, *133*, 615–618. doi:10.1016/j.jad.2011.04.030
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Vist, G. E., Higgins, J. P. T., Deeks, J. J., & Glaziou, P., & Guyatt, G. H. (2008). Interpreting results and drawing conclusions. I J. P. T. Higgins & S. Green (Eds), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of*

Interventions. Version 5.0.1. Hentet fra <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook500/>

- ◆ Schwarz, M. J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V., Gil, F. P., . . . Rief, W. (2012). Effect of physical exercise on psychoneuroimmunological parameters in patients with depression and patients with somatoform disorder. *Neurology, Psychiatry and Brain Research, 18*, 86.
doi:10.1016/j.npbr.2012.02.039
- * Setaro, J. L. (1985). *Aerobic exercise and group counseling in the treatment of anxiety and depression* (doktorgradsavhandling). University of Baltimore, Maryland, USA.
- ** Shahidi, M., Mojtahed A., Modabbernia, A., Mojtahed, M., Shafiabady, A., Delavar, A., & Honari, H. (2011). Laughter Yoga versus group exercise program in elderly depressed women: A randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 26*, 322- 327. doi:10.1002/gps.2545
- ◆ Silveira, H., Deslandes, A. C., de Moraes, H., Mouta, R., Ribeiro, P., Piedade, R., & Laks, J. (2010). Effects of exercise on electroencephalographic mean frequency in depressed elderly subjects. *Neuropsychobiology, 61*, 141-147.
doi:10.1159/000279304
- * Sims, J., Galea, M., Taylor, N., Dodd, K., Jespersen, S., Joubert, L., & Joubert, L. (2009). Regenerate: Assessing the feasibility of a strength-training program to enhance the physical and mental health of chronic post stroke patients with depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 24*, 76–83. doi: 10.1002/gps.2082
- * Singh, N. A., Clements, K. M., & Fiatarone, M. A. (1997). A randomized controlled trial of progressive resistance training in depressed elders. *Journal of Gerontology, 52*, 27-35. doi:10.1093/gerona/52A.1.M27

- * Singh, N. A., Stavriou, T. M., Scarbek, Y., Galambos, G., Liber, C., & Fiore Singh, M. A. (2005). A randomised controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *60A*, 768–776. doi:10.1093/gerona/60.6.768
- ◆ Sprod, L. K., Hsieh, C. C., Hayward, R., & Schneider, C. M. (2010). Three versus six months of exercise training in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, *121*, 413-419. doi:10.1007/s10549-010-0913-0
- Sosial- og helsedirektoratet, (2000). *Fysisk aktivitet og helse. Anbefalinger*. (Rapport 2/2000). Oslo: Sosial- og helsedirektoratet. Hentet fra <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/fysisk-aktivitet-og-helse-anbefalinger/Publikasjoner/fysisk-aktivitet-og-helse-anbefalinger.pdf>
- Sothmann, M. S., & Ismail, A. H. (1984). Relationships between urinary catecholamine metabolites, particularly mhpq, and selected personality and physical fitness characteristics in normal subjects. *Psychosomatic Medicine*, *46*, 523-533. Hentet fra <http://www.psychosomaticmedicine.org/content/46/6/523.full.pdf>
- Stanley, T. D., Jarrell, S. B., & Doucouliagos, H. (2010). Could it be better to discard 90% of the data? A statistical paradox. *The American Statistician*, *64*, 70-77. doi:10.1198/tast.2009.08205
- Statens Helsetilsyn. (1999). *ICD-10 psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser*. Oslo: Universitetsforlaget.
- Store medisinske leksikon (i.d.). ICD-10 [Elektronisk ordbok]. Hentet fra <http://sml.snl.no/ICD-10>
- Store norske leksikon (i.d.). DSM-systemet [Elektronisk ordbok]. Hentet fra <http://snl.no/DSM-systemet>

St. mld. nr. 16 (2002-2003).(2002). *Resept for et sunnere Norge. Folkehelsepolitikken.*

Oslo: Helsedepartementet.

Ströhle, A. (2009). Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, 116, 777–784. doi:10.1007/s00702-008-0092-x

- ◆ Sturm, J., Plöderl, M., Fartacek, C., Kralovec, K., Neunhäuserer, D., Niederseer, D., . . . Fartacek, R. (2012). Physical exercise through mountain hiking in high-risk suicide patients. A randomized crossover trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126, 467-475. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01860.x

The Cochrane Collaboration. (2013, 24. juni). *Cochrane reviews*. Hentet fra <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>

The Cochrane Collaboration. (2013, 31.oktober). *About us*. Hentet fra <http://www.cochrane.org/about-us>

Thompson, W. R., Gordon, N. F., & Pescatello, L. S. (Eds.). (2009). *ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins.

- ◆ Toups, M. S. P., Greer, T. L., Kurian, B. T., Grannemann, B. D., Carmody, T. J., Huebinger, R., . . . Trivedi, M. H. (2011). Effects of serum Brain Derived Neurotrophic Factor on exercise augmentation treatment of depression. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 1301-1306. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.05.002
 - ◆ Trivedi, M. H., Greer, T. L., Church, T. S., Carmody, T. J., Grannemann, B. D., Galper, D. I., . . . Blair, S. N. (2011). Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: A randomized, parallel dose comparison. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 677-684. doi:10.4088/JCP.10m06743
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., . . . Fava, M. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice.

American Journal of Psychiatry, 163, 28-40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28

Turner, R. M., Bird, S. M., & Higgins, J. P. T. (2013). The impact of study size on meta-analyses: Examination of underpowered studies in Cochrane Reviews.

Plos One, 8(3), 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0059202

Turner, R. M., Spiegelhalter, D. J., Smith, G. C. S., & Thompson, S. G. (2009). Bias modelling in evidence synthesis. *Journal of the Royal Statistical Society*, 172, 21-47. doi:10.1111/j.1467-985X.2008.00547.x

Usaf, S., & Kavanagh, D. J. (1990) Mechanisms of improvement in treatment for depression: Test of a self-efficacy and performance model. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 4, 51-70. Hentet fra

<http://connection.ebscohost.com/c/articles/53499959/mechanisms-improvement-treatment-depression-test-self-efficacy-performance-model>

♦ Van Citters, A. D., Pratt, S. I., Jue, K., Williams, G., Miller, P. T., Xie, H., & Bartels, S. J. (2010). A pilot evaluation of the In SHAPE individualized health promotion intervention for adults with mental illness. *Community Mental Health Journal*, 46(6), 540-552. doi:10.1007/s10597-009-9272-x

* Veale, D., Le Fevre, K., Pantelis, C., de Souza, V., Mann, A., & Sargeant, A. (1992). Aerobic exercise in the adjunctive treatment of depression: A randomized controlled trial. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85, 541–544. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1293641/pdf/jrsocmed00107-0033.pdf>

Viswanathan, M., Ansari, M., Berkman, N. D., Chang, S., Hartling, L., McPheeters, M., . . . Treadwell, J. R. (2012). Assessing the risk of bias of individual studies in systematic reviews of health care interventions. I *Methods guide for comparative effectiveness reviews*. s. 1-23.

♦ Watkins, E. R., Taylor, R. S., Byng, R., Baeyens, C., Read, R., Pearson, K., &

- Watson, L. (2012). Guided self-help concreteness training as an intervention for major depression in primary care: A phase II randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 42, 1359-1371. doi:10.1017/S0033291711002480
- ♦ White, K., Kendrick, T., & Yardley, L. (2009). Change in self-esteem, self-efficacy and the mood dimensions of depression as potential mediators of the physical activity and depression relationship: Exploring the temporal relation of change. *Mental Health and Physical Activity*, 2, 44-52. doi:10.1016/j.mhpa.2009.03.001
- WHO. (2012, oktober). Depression (fact sheet, nr. 369) [Elektronisk faktaark]. Hentet fra <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- WHO (i.d.). Health topics. Physical activity [Elektronisk faktaark]. Hentet fra http://www.who.int/topics/physical_activity/en/
- WHO. (2001). *Mental health. A call for action by world health ministers*. Ministerial round tables 2001. 54th world health assembly. Hentet fra http://www.who.int/mental_health/advocacy/en/Call_for_Action_MoH_Intro.pdf
- WHO. (i.d.). Mental health. Physical activity [Elektronisk faktaark]. Hentet fra http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/depression/q6/en/index.html
- * Williams, C. L., & Tappen, R. M. (2008). Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging & Mental Health*, 12, 72–80. doi:10.1080/13607860701529932
- ♦ Williams, D. M., Lewis, B. A., Dunsiger, S., King, T. K., Jennings, E., & Marcus, B. H. (2008). Increasing fitness is associated with fewer depressive symptoms during successful smoking abstinence among women. *International Journal of Fitness*, 4, 39-44. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805100/pdf/nihms109179.pdf>
- ♦ Wise, E. K., Hoffman, J. M., Powell, J. M., Bombardier, C. H., & Bell, K. R. (2012).

Benefits of exercise maintenance after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93, 1319-1323.

doi:10.1016/j.apmr.2012.05.009

Wisniewski, S. R., Fava, M., Trivedi, M. H., Thase, M. E., Warden, D., Niederehe, G., . . . Rush, A. J. (2007). Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 164, 753–760.

doi:10.1176/appi.ajp.164.5.753

◆ Yang, C. Y., Tsai, J. C., Huang, Y. C., & Lin, C. C. (2011). Effects of a home-based walking program on perceived symptom and mood status in postoperative breast cancer women receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Advanced Nursing*, 67, 158-168. doi:10.1111/j.1365-2648.2010.05492.x

◆ Yu, M. (2012). The effectiveness of a heart failure disease management programme on clinical outcomes, health-related quality of life, and psychological status of patients with heart failure in China (doktorgradsavhandling). Hentet fra Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering. (73:6-B), 3538.

◆ Østerås, H., Østerås, B., & Torstensen, T. A. (2012). Medical exercise therapy, and not arthroscopic surgery, resulted in decreased depression and anxiety in patients with degenerative meniscus injury. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 16, 456-463. doi:10.1016/j.jbmt.2012.04.003

APPENDIKS

Appendiks 1. Søkestrategi PsycINFO

Vi søkte i PsycINFO (2010 til 2012) med følgende søkeord:

1. exp major depression/
2. atypical depression/
3. seasonal affective disorder/
4. (depress\$ adj3 (patient\$ or symptom\$ or disorder\$)).ti,ab.
5. or/1-4
6. exp physical activity/
7. exp sports/
8. running/ or walking/
9. (cycling or bicycling).tw.
10. (exercise\$ or exercising).tw.
11. (physical adj3 (education or training)).tw.
12. or/6-11
13. treatment effectiveness evaluation/
14. clinical trials/
15. mental health program evaluation/
16. placebo/
17. placebo\$.tw.
18. placebo\$.tw.
19. randomi#ed.tw.
20. trial\$.tw.
21. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$ or dummy)).tw.
22. (control* adj3 (trial* or study or studies)).tw.
23. "2000".md.
24. or/13-23
25. 5 and 12 and 24
26. (2010\$ or 2011\$ or 2012\$).an,up,yr.
27. 25 and 26

Appendiks 2. Søkestrategi MEDLINE

Vi søkte i OVID MEDLINE (2010 til 2012) med følgende søkeord:

1. exp Exercise/
2. exp Exercise Therapy/
3. exp "Physical Education and Training"/
4. Physical Fitness/
5. Physical Exertion/
6. exp Walking/
7. Running/ or Jogging/
8. Swimming/
9. (cycling or bicycling).tw.
10. (exercise\$ or exercising).tw.
11. (physical adj3 (education or training)).tw.
12. or/1-11
13. Depression/
14. exp Depressive Disorder/
15. or/13-14
16. randomized controlled trial.pt.
17. controlled clinical trial.pt.
18. randomly.ab.
19. trial.ab.
20. groups.ab.
21. (control\$ adj3 (trial\$ or study or studies)).tw.
22. randomi#ed.ab.
23. placebo\$.ab.
24. or/16-23
25. 12 and 15 and 24
26. (2010\$ or 2011\$ or 2012\$).ed,yr.
27. 25 and 26

Appendiks 3. Søkestrategi EMBASE

Vi søkte i OVID EMBASE (2010 til 2012) med følgende søkeord:

1. exp exercise/
2. exp physical activity/
3. exp sport/
4. (exercise\$ or exercising).tw.
5. or/1-4
6. exp depression/
7. randomized controlled trial/
8. controlled clinical trial/
9. major clinical study/
10. randomization/
11. placebo/
12. randomi#ed.ti,ab.
13. placebo\$.tw.
14. trial.ti,ab.
15. randomly.ab.
16. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$ or dummy)).mp.
17. (control\$ adj3 (trial\$ or study or studies\$)).tw.
18. or/7-17
19. (2010\$ or 2011\$ or 2012\$).em,yr.
20. 5 and 6 and 18 and 19

Appendiks 4. Søkestrategi CENTRAL

Vi søkte i CENTRAL (2010-2012) med følgende søkeord:

- #1 MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Physical Education and Training] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Physical Fitness] this term only
- #5 MeSH descriptor: [Physical Exertion] this term only
- #6 MeSH descriptor: [Walking] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Running] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Swimming] this term only
- #9 (cycling or bicycling) (Word variations have been searched)
- #10 (exercise* or exercising) (Word variations have been searched)
- #11 (physical near/5 (education or training)) (Word variations have been searched)
- #12 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)
- #13 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Depression] this term only
- #15 depress*
- #16 (#13 or #14 or #15)
- #17 (#12 and #16)
- #18 (#17) from 2010 to 2012, in Trials

Appendiks 5. Søkestrategi Sports Discus

Vi søkte i Sports Discus (2007-2012) med følgende søkeord:

S1	DE "MENTAL depression"	Search modes- Boolean/Phrase
S2	TI ((depress* N2 (patient* or symptom* or disorder*))) OR AB ((depress* N2 (patient* or symptom* or disorder*)))	Search modes- Boolean/Phrase
S3	S1 OR S2	Search modes- Boolean/Phrase
S4	DE "PHYSICAL activity"	Search modes- Boolean/Phrase
S5	DE "SPORTS" OR DE "AERODYNAMICS in sports" OR DE "AERONAUTICAL sports" OR DE "AGE & sports" OR DE "AMATEUR sports" OR DE "ANIMAL sports" OR DE "ANTISEMITISM in sports" OR DE "AQUATIC sports" OR DE "BALL games" OR DE "BALLISTICS in sports" OR DE "BASEBALL" OR DE "BIOMECHANICS in sports" OR DE "COLLEGE sports" OR DE "COMMUNICATION in sports" OR DE "CONTACT sports" OR DE "CROSS-training (Sports)" OR DE "DISC golf" OR DE "DISCRIMINATION in sports" OR DE "DOG sports" OR DE "DOPING in sports" OR DE "ENDURANCE sports" OR DE "EXTREME sports" OR DE "FANTASY sports" OR DE "FASCISM & sports" OR DE "FEMINISM & sports" OR DE "GAELIC games" OR DE "GAY Games" OR DE "GOODWILL Games" OR DE "GYMNASTICS" OR DE "HOCKEY" OR DE "HOMOPHOBIA in sports" OR DE "HYDRODYNAMICS in sports" OR DE "INDIVIDUAL sports" OR DE "KINEMATICS in sports" OR DE "KITEBOARDING" OR DE "KNIFE throwing" OR DE "LGBT people & sports" OR DE "LOG-chopping (Sports)" OR DE "MASCULINITY in sports" OR DE "MASS media & sports" OR DE "MILITARY sports" OR DE "MINORITIES in sports" OR DE "MOTION pictures in sports" OR DE "MOTORSPORTS" OR DE "NATIONAL socialism & sports" OR DE "NATIONALISM & sports" OR DE "NONVERBAL communication in sports" OR DE "OLYMPIC Games" OR DE "PARKOUR" OR DE "PHOTOGRAPHY of sports" OR DE "PHYSICS in sports" OR DE "PRESIDENTS -- Sports" OR DE "PROFESSIONAL sports" OR DE "PROFESSIONALISM in sports" OR DE "RACING" OR DE "RACISM in sports" OR DE "RACKET games" OR DE "RECREATIONAL sports" OR DE "REGIONALISM & sports" OR DE "ROBOTICS in sports" OR DE "RODEOS" OR DE "ROLLER skating" OR DE "SCHOOL sports" OR DE "SENIOR Olympics" OR DE "SEXUAL harassment in sports" OR DE "SHOOTING" OR DE "SHUTOUTS (Sports)" OR DE "SOCIALISM & sports" OR DE "SOFTBALL" OR DE "SPORT for All" OR DE "SPORTS & state" OR DE "SPORTS & technology" OR DE "SPORTS & theater" OR DE "SPORTS & tourism" OR DE "SPORTS -- Collectibles" OR DE "SPORTS -- Corrupt practices" OR DE "SPORTS -- Economic aspects"	Search modes- Boolean/Phrase

	OR DE "SPORTS -- Finance" OR DE "SPORTS -- Folklore" OR DE "SPORTS -- Songs & music" OR DE "SPORTS competitions" OR DE "SPORTS for children" OR DE "SPORTS for girls" OR DE "SPORTS for older people" OR DE "SPORTS for people with disabilities" OR DE "SPORTS for women" OR DE "SPORTS for youth" OR DE "SPORTS forecasting" OR DE "SPORTS in antiquity" OR DE "SPORTS in video games" OR DE "SPORTS penalties" OR DE "SPORTS rivalries" OR DE "SPORTS teams" OR DE "STEREOTYPES (Social psychology) in sports" OR DE "TARGETS (Sports)" OR DE "TEAM sports" OR DE "TEAMWORK (Sports)" OR DE "TELEVISION & sports" OR DE "TRACEURS" OR DE "VIDEO tapes in sports" OR DE "VIOLENCE in sports" OR DE "WINTER sports"	
S6	DE "RUNNING"	Search modes- Boolean/Phrase
S7	DE "WALKING"	Search modes- Boolean/Phrase
S8	TI (cycling or bicycling) OR AB (cycling or bicycling)	Search modes- Boolean/Phrase
S9	TI (exercise* or exercising) OR AB (exercise* or exercising)	Search modes- Boolean/Phrase
S10	TI ((physical N2 (education or training))) OR AB ((physical N2 (education or training)))	Search modes- Boolean/Phrase
S11	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10	Search modes- Boolean/Phrase
S12	DE "TREATMENT effectiveness"	Search modes- Boolean/Phrase
S13	DE "PLACEBOS (Medicine)"	Search modes- Boolean/Phrase
S14	TI placebo* OR AB placebo*	Search modes- Boolean/Phrase
S15	AB randomly	Search modes- Boolean/Phrase
S16	TI randomi?ed OR AB randomi?ed	Search modes- Boolean/Phrase
S17	TI trial* OR AB trial*	Search modes- Boolean/Phrase
S18	TI (((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) N2 (blind* or mask* or dummy))) OR AB (((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) N2 (blind* or mask* or dummy)))	Search modes- Boolean/Phrase
S19	TI ((control* N2 (trial* or study or studies))) OR AB ((control* N2 (trial* or study or studies)))	Search modes- Boolean/Phrase
S20	S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19	Search modes- Boolean/Phrase
S21	(S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19) AND (S3 AND S11 AND S20)	Search modes- Boolean/Phrase
S22	(S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19) AND (S3 AND S11 AND S20)	Limiters- Published Date: 20070101-20121231 Search modes- Boolean/Phrase

Appendiks 6. Endringer i søkestrategi.

Søkestrategiene for PsycINFO og MEDLINE ble videreført fra Rimer mfl. (2012). Imidlertid endret vi søkestrategien for EMBASE da vi hos Rimer mfl (2012) oppdaget feil ved søkestrategien for denne databasen. For EMBASE har Rimer mfl. (2012) i linje 18 søkt ”or/6-16” hvor søkeordet i linje 6 er ”exp Depression”. De øvrige linjene mellom 6-16 er ulike søkeord som omhandler studiedesign, for eksempel ”randomization”, ”controlled clinical trial” og ”placebo”. En konsekvens av dette er at linje 17 blir utelatt i det ferdige søket. Imidlertid blir linje 6 inkludert igjen senere i søket deres, så de har ikke gått glipp av dette søkeordet. Vi fikk bekreftet at dette var en feil (Sarah Dawson, personlig kommunikasjon, 29. november 2012). Vi foretok et søk hvor vi ikke avvek fra søkestrategien, og fikk 3213 treff. Vi valgte å gjennomføre et søk hvor vi endret linje 18 og skrev ”or/7-17”, noe som gav 1443 treff. Det betyr at Rimer mfl. (2012) sannsynligvis ikke har gått glipp av relevante studier, men at de har fått mange irrelevante treff. Vi valgte derfor å benytte den siste søkestrategien for å unngå dette.

Vi endret også søkestrategi for søket i CENTRAL. Rimer mfl. (2012) brukte kun MeSH koder for ”depresjon” da de søkte i CENTRAL. MeSH er terminologi som brukes innenfor medisinsk forskning for å kode tema i en bestemt artikkel. For å fange opp studier som har benyttet andre bøyingsmåter av verbet «depressed» la vi derfor til nøkkelordsøk (depress*) i linje 15 (se appendix 1), noe vi ble anbefalt å gjøre etter kommunikasjon med Cochrane (Sarah Dawson, personlig kommunikasjon, 29. oktober 2012). Resten av søkestrategien ble dermed noe endret.

Rimer mfl. (2012) søkte i Current Controlled Trials (CCT) for å identifisere pågående studier på området. Dette ble ikke gjort i denne oppgaven fordi vi med en endring av søkestrategien i CENTRAL kunne inkludere innhold fra CCDAN clinical trial register. Rimer mfl. (2012) hadde en linje i søkestrategien for CENTRAL hvor de

kodet for å utelukke artikler publisert i CCT. Dette var fordi de utførte et selvstendig søk i Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis (CCDAN) Group's Specialised Register (CCDANCTR). Dette ønsket også vi å gjennomføre, men det viste seg å ikke la seg gjøre da CCDAN er en delvis lukket database, som ikke er tilgjengelig for forskere utenfor Cochrane (Sarah Dawson, personlig kommunikasjon, 29. oktober, 2012). Disse artiklene er allikevel mulig å få tak i, fordi artikler som er publisert i CCT rutinemessig blir lastet opp i CENTRAL. Da vi ønsket å fange opp artikler fra CCT gjennom vårt søk i CENTRAL, brukte vi derfor ikke koden «NOT (SR-DEPRESSN OR HS-DEPRESSN)» når vi søkte i CENTRAL. Denne endringen gjorde at artikler fra CCT ble inkludert i vårt CENTRAL søk. Imidlertid ble praksisen om at studiene fra CCT rutinemessig ble opplastes til CENTRAL og EMBASE avsluttet i august 2011 (Sarah Dawson, personlig kommunikasjon, 29. oktober 2012). Det må derfor tas høyde for at det muligens er artikler i CCDAN vi ikke får tilgang til og som dermed ikke kommer med i denne analysen.

I versjonen "Exercise for depression" skrevet av Mead mfl. (2009) ble det søkt i databasen Sports Discus. I den kommende versjonen av metaanalysen til Rimer mfl. (2012), ble det ikke gjort nye søk i denne databasen. Det framkom ikke i artikkelen hvorfor dette ikke ble gjort, og ved personlig henvendelse fikk vi heller ikke oppgitt noe begrunnelse for dette (Sarah Dawson, personlig kommunikasjon, 24. september 2012). Vi valgte derfor å søke i Sports Discus tilbake til 2007 hvor Mead mfl. (2009) avsluttet sitt søk. Imidlertid oppga ikke Mead mfl. (2009) en spesifikk søkestrategi for Sports Discus, og denne var heller ikke mulig å få tak i (Sarah Dawson, personlig kommunikasjon, 29. november 2012). Vi tok derfor utgangspunkt i søkestrategien Rimer mfl. (2012) hadde benyttet for PsycInfo og tilpasset den til bruk i Sports Discus (se appendiks 5).

Appendiks 7. Karakteristikk og vurdering av risiko for skjevhet ved inkluderte studier

Studie: Cerda 2011		
Metode	RCT	
Deltakere	Rekruttert fra et helsesenter, alle med moderat depresjon. N= 82. 100 % Kvinner Gjennomsnittlig alder = 32.4 år.	
Intervensjon	1) Farmakoterapi/trening 2) Farmakoterapi Trening: Tre ganger i uka i 8 uker, 45-60 minutter med aerob gymnastikk, gange og dansing. Farmakoterapi: Fluoxetine 20 mg.	
Utfall	BDI ICD-10 depresjonsdiagnose.	
Notater		
Risiko for bias		
Bias	Forfatterens vurdering	Støtte til vurderingen
Random sequence generation (seleksjonsbias)	Høy risiko	Ikke sannsynlighetsutvalg, men deltakerne ble randomisert.
Skjuling av allokering (seleksjonsbias)	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) deltakere	Uklar risiko	Deltakere var ikke blindet for hvilken behandlingsgruppe de var i. Det er ikke klart hvilken påvirkning dette gir en skjevhet i resultater (bias).
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av de som leverer intervensjon	Uklar risiko	De som administrerte intervensjonen var ikke blindet, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av utfallsmålere	Lav risiko	BDI selvrapporering. ICD-10, klinisk vurdering, brukt som sekundærmåling for å bekrefte diagnose.
Ufullstendig utfallsdata (attrition bias) Alle utfall	Lav risiko	Alle fullførte
Selektiv rapportering (rapporteringsbias)	Uklar risiko	Ingen protokoll. Alle forhåndsspesifiserte utfall (forskjell i depresjonsskårer mellom gruppene) ble rapportert.

Studie: Hoffman 2011		
Metode	RCT, follow up etter 1 år. Firearmet. Opprinnelig rekruttert gjennom annonser i tv, radio, aviser.	
Deltakere	N= 172 Gjennomsnittsalder = 52 år.	
Intervensjon	Varighet 16 uker: 1) Trening med trener 2) Hjemmebasert trening 3) Sertraline 4) Placebo	
Utfall	Hamilton Depression Rating Scale score; Status depresjonsdiagnose (ennå deprimert, delvis remisjon, full remisjon).	
Notater	Er follow up av Blumenthal 2007 (SMILE STUDY).	
Risiko for bias		
Bias	Forfatterens vurdering	Støtte til vurderingen
Random sequence generation (seleksjonsbias)	Lav	Deltakerne i originalstudien ble randomisert
Skjuling av allokering (seleksjonsbias)	Lav	Datagenerert i originalstudien.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) deltakere	Usikker	Deltakere var ikke blindet for hvilken behandlingsgruppe de var i. Det er ikke klart hvilken påvirkning dette gir en skjevhet i resultater (bias).
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av de som leverer intervensjon	Usikker risiko	De som leverte intervensjonen var klar over hvilken intervensjonsgruppe de hadde.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av utfallsmålere	Lav	De som tok målene på deltakerne var blindet for hvilken intervensjonsgruppe de tilhørte.
Ufullstendig utfallsdata (attrition bias) Alle utfall	Lav	Siste observasjon fulgt frem (last observation carried forward) som intention to treat.
Selektiv rapportering (rapporteringsbias)	Uklar	Ingen protokoll, men alle forhånds spesifiserte utfall ble rapportert.

Studie: Krogh 2012		
Metode	Toarmet RCT	
Deltakere	N= 115, menn og kvinner Gjennomsnittsalder= 41.6år (18- 60).	
Intervensjon	1) Aerobic (N= 56) 2) Strekk og tøying (N=59)	
Utfall	Hamilton Depression Scale Sekundære utfallsmål: 1. kognitiv funksjon, 2. kardiovaskulære risikomarkører, 3. sykemeldt/ i arbeid	
Notater		
Risiko for bias		
Bias	Forfatternes vurdering	Støtte til vurderingen
Random sequence generation (seleksjonsbias)	Lav	Randomisert parvis blokkdesign.
Skjuling av allokering (seleksjonsbias)	Usikker	Ikke beskrevet.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) deltakere	Usikker	Deltakerne ikke blindet for intervensjonsgruppe.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av de som leverer intervensjon	Usikker	De som utførte intervensjonen var ikke blindet for behandlingstildeling, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av utfallsmålere	Lav	Helsepersonell som målte utfall etter intervensjon var blind for for hvilken intervensjonsgruppe deltakerne tilhørte.
Ufullstendig utfallsdata (attrition bias) Alle utfall	Lav	Rapporterer ikke tall på dropout, men bruker Intention to treat analyse. Brukte multiple imputations for «missing data».
Selektiv rapportering (rapporteringsbias)	Lav	Protokoll, og alle forhåndsspesifiserte mål brukt.

Studie: Mota-Pereira 2011		
Metode	RCT Prospektiv, randomisert, forskerblindet, to-arm, parallelltildeling.	
Deltakere	150 individer ved en poliklinikk i Portugal, alle diagnostisert med alvorlig depresjon, ble screenet med intervju med psykiater. N= 33. Gjennomsnittlig alder i kontrollgruppe= 45.33 år Gjennomsnittlig alder i treningsgruppe= 48.68 år. 80 % kvinner i kontrollgruppe, 57.9% kvinner i treningsgruppe.	
Intervensjon	1) Farmakoterapi/Trening (N=22) 2) Farmakoterapi (N=11) 3) Kontrollgruppe Trening: Aerob trening. 30-45 minutters gåing 5 dager i uka i 12 uker. 1 gang i uka var treningen veiledet ved sykehusgym, ellers hjemmebasert. Farmakoterapi: Begge grupper opprettholdt sin vanlige farmakoterapi så lenge studien varte. Kontrollgruppe: Dro til sykehusgymmen en gang i uka hvor de interagerte med lærer, teknikere og hverandre i 30-45 minutter.	
Utfall	BDI, HAMD17, CGI-S, GAF.	
Notater		
Risiko for bias		
Bias	Forfatterens vurdering	Støtte til vurderingen
Random sequence generation (seleksjonsbias)	Lav risiko	Randomisert etter et 1:2 skjema
Skjuling av allokering (seleksjonsbias)	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) deltakere	Uklar risiko	Deltakere ikke blindet for behandlingstildeling, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av de som leverer intervensjon	Uklar risiko	De som administrerte intervensjon ikke blindet, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av utfallsmålere	Lav risiko	Psykiateren eller den kliniske psykologen som evaluerte HAMD17, CGI og GAF var blindet for gruppen. BDI selvrapportering.
Ufullstendig utfallsdata (attrition bias) Alle utfall	Høy risiko	Komplians til treningsprogrammet ble definert som fullføring av 50% av sesjonene. Dette ble registrert med akselerometer og resultatene viste seg å være overensstemmende sammenlignet med deltakernes treningsdagbøker. Drop-out: 1 deltaker fra treningsgruppa og en deltaker fra kontrollgruppa møtte kun opp til første avtale. 2 fra

		treningsgruppe ble ekskludert som følge av ikke-komplians. Det var 6% samlet drop-out og 91% komplians for treningsprogrammet.
Selektiv rapportering (rapporteringsbias)	Uklar risiko	Ingen protokoll. Alle forhåndsspesifiserte utfall ser ut til å ha blitt rapportert.

Studie: Schuch 2011		
Metode	RCT	
Deltakere	Pasienter med alvorlig depresjon. N=26 Gjennomsnittsalder treningsgruppe=42.8 år. Kontrollgruppe=42.5 år. Antall kvinner/menn ikke rapportert.	
Intervensjon	1) Tradisjonell behandling/trening (N=15) 2) Tradisjonell behandling (N=11) Trening: 16kcal/kg/ i uka med tre sesjoner valgfri aerob øvelse (tredemølle, elipsemaskin, stasjonær sykkel) per uke. Rapporterer ikke hvor mange uker intervensjonen foregår. Tradisjonell behandling: psykofarmaka og/eller ECT.	
Utfall	Hamilton-17 Ebbeling sub-maximal test for måling av Vo2 maks WHOQOL BREF for måling av quality of life.	
Notater	(foreløpige data)	
Risiko for bias		
Bias	Forfatterens vurdering	Støtte til vurderingen
Random sequence generation (seleksjonsbias)	Uklar risiko	Metode ikke beskrevet
Skjuling av allokering (seleksjonsbias)	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) deltakere	Uklar risiko	Deltakere ikke blindet for behandlingstildeling, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av de som leverer intervensjon	Uklar risiko	De som administrerte intervensjon ikke blindet, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av utfallsmålere	Uklar risiko	Hamilton-17 målt av psykiater og WHOQOL BREF målt av trent personell. Ikke beskrevet om disse var blindet for gruppe.
Ufullstendig utfallsdata (attrition bias) Alle utfall	Lav risiko	Ingen drop-outs. Kaloriforbruk ble beregnet for hver sesjon.
Selektiv rapportering (rapporteringsbias)	Uklar risiko	Ingen protokoll. Alle forhåndsspesifiserte utfall ser ut til å ha blitt rapportert.

Studie: Shahidi 2011		
Metode	RCT	
Deltakere	Kvinner fra et senter for eldre kvinner i Iran ble valgt på grunnlag av N= 70 100% kvinner Alder 60-80 år, mean 66.56.	
Intervensjon	1) Latteryoga (N=23) 2) Trening (N=23) 3) Kontroll (N=24) Latteryoga: Ti seksjoner med trent personell. Øvelser som går ut på å le på ulike måter (med hensikt å puste dypt med magen), pusteøvelser for avslapning, klapping, snakke om positive tema etc. Trening: Ti sesjoner a 30 min med aerob gruppetrening med jogging og uttøyning.	
Utfall	Yesaver Geriatric depression scale Diener life satisfaction scale	
Notater	RCT	
Risiko for bias		
Bias	Forfatterens vurdering	Støtte til vurderingen
Random sequence generation (seleksjonsbias)	Uklar risiko	Metode ikke beskrevet
Skjuling av allokering (seleksjonsbias)	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) deltakere	Uklar risiko	Deltakere ikke blindet for behandlingstildeling, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av de som leverer intervensjon	Uklar risiko	De som administrerte intervensjon ikke blindet, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Blinding (utførelsesbias og deteksjonsbias) av utfallsmålere	Uklar risiko	De som målte utfall ikke blindet, ikke klart hvilken påvirkning dette har på bias.
Ufullstendig utfallsdata (attrition bias) Alle utfall	Høy risiko	60/70 fullførte studien.
Selektiv rapportering (rapporteringsbias)	Uklar risiko	Ingen protokoll. Alle forhåndsspesifiserte utfall ser ut til å ha blitt rapportert.

Appendiks 8. Oversikt over grunner for eksklusjon

Studie	Grunn for eksklusjon
Akandere 2011	Usikker depresjonsdiagnose, ikke kontrollgruppe
Annesi 2010	Ikke depresjonsdiagnose (personlig kommunikasjon, 13.08.13)
Arcos-Carmona 2011	Ikke ren treningsintervensjon (også progressiv avslapning)
Beckie 2011	Ikke kontrollgruppe
Blumenthal 2012a	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Blumenthal 2012b (UPBEAT)	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Bratås 2010	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Çakit 2010	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose (personlig kommunikasjon, 19.08.13)
Callaghan 2011	Ikke kontrollgruppe
Casañas 2012	Ikke trening (psykoedukasjon om trening, kosthold etc, samt pusteteknikker, problemløsning osv)
Cassilhas 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Chalder 2012	Ikke tilfredsstillende treningsintervensjon (støttesamtaler)
Chan 2012	Ikke kontrollgruppe
Chen 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Christensen 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Collins 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Conradsson 2010	Ikke depresjonsdiagnose

Craft 2007	Ikke kontrollgruppe
Dalgas 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Dereli 2010	Ikke randomisert
De Zeeuw 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Effing 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Eldridge 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Faulconbridge 2012	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Garcia- Toro 2012	Ikke trening (rådgivning om trening, søvn, sollys, kosthold)
Gary 2010	Ikke tilfredstillende treningsintervensjon
Greenwood 2012	Ikke kontrollgruppe
Gutiérrez 2012	Ikke randomisert
Harris 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Heim 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Hemat-Far 2012	Kvasi-eksperimentell
Hoffman, 2010	Ikke depresjonsdiagnose (personlig kommunikasjon, 12.08.13)
Holmgren 2010	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Huges 2010	Ikke depresjonsdiagnose (personlig kommunikasjon, 26.07.13)
Imayama 2011	Ikke depresjonsdiagnose (personlig kommunikasjon, 15.07.13)
Johannesson 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Justine 2010	Ikke randomisert

Kemp 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Kerr 2008	Ikke kontrollgruppe
Khallaf 2011	Usikker depresjonsdiagnose
Kline 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Korstjens 2011	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Kouidi 2010	Usikker depresjonsdiagnose
Lee 2010	Ikke depresjonsdiagnose (personlig kommunikasjon, 12.08.13)
Legrand 2007	Ikke depresjonsdiagnose, akutt effekt av trening
Legrand 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Levinger 2011	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Lim 2010	Ikke depresjonsdiagnose, ikke trening (Kouk-sun-do)
Lincoln 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Lopez –Rodriguez 2012	Ikke alle depresjonsdiagnose (personlig kommunikasjon, 07.08.13)
Ma 2010	Ikke ren treningsintervensjon (kosthold, avslapning etc)
Maci 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Mailey 2010	Ikke depresjonsdiagnose (personlig kommunikasjon, 13.08.13) ikke trening (internettlevet trening)
Martiny 2012	Ikke tilfredsstillende treningsintervensjon
Marzolini 2009	Ikke depresjonsdiagnose
Mata 2012	Ikke kontrollgruppe, outcome ikke bedre depresjonssymptomer

Mata 2013	Usikker depresjonsdiagnose.
McAuley 2010	Ikke depresjonsdiagnose
McClure 2011	Ikke trening (Step- up workbook programme)
McGale 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Mehnert 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Melnyk 2009	Ikke depresjonsdiagnose
Mendes 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Meshcheryakova 2010	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Middleton 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Midtgaard 2011	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Milani 2011	Ikke RCT
Moros 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Mortazavi 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Mosquera-Valderrama 2012	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Murphy 2012	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose, noen deltakere under 18 år
Murtezani 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Norman 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Oeland 2010	Forhåndsspesifiserte mål ikke rapportert
Özdemir 2010	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Penttinen 2011	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose

Perna 2010	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Piette 2011	Ikke trening (CBT administrert per telefon med fokus på fysisk aktivitet og skritt-teller)
Pinniger 2012	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Pischke 2010	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Reid 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Rethorst 2010	Usikker depresjonsdiagnose
Rethorst 2011	Usikker depresjonsdiagnose
Robledo-Colonia 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Rosenberg 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Roshan 2011	Aldersgruppe under 18 år
Saarto 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Sabapathy 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Sañudo 2010	Ikke depresjonsdiagnose
Sañudo 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Sañudo 2012	Usikker depresjonsdiagnose
Scheewe 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Schwarz 2012	Intervensjon kun 1 ukes varighet
Silveira 2010	Ikke randomisert
Sprod 2010	Ikke depresjonsdiagnose

Sturm 2012	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Toups 2011	Ikke tilfredsstillende kontrollgruppe
Trivedi 2011	Ikke tilfredsstillende kontrollgruppe
Van Citters 2010	Ikke alle hadde depresjonsdiagnose
Watkins 2012	Ikke trening (mental trening)
White 2009	Ikke kontrollgruppe
Williams 2008b	Ikke depresjonsdiagnose
Wise 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Yang 2011	Ikke depresjonsdiagnose
Yu 2012	Ikke depresjonsdiagnose
Østerås 2012	Ikke depresjonsdiagnose

Totalt antall ekskluderte studier: 106