

BACHELOROPPGAVE

Øker fysisk aktivitet produksjonen av brain-derived neurotrophic factor og nevrogenese hos mennesker med depresjonslidelse, og kan fysisk aktivitet fungere som en fullverdig behandlingsmetode?

Does physical activity increase the production of brain-derived neurotrophic factor and neurogenesis in people with depression, and can physical activity serve as a full-fledged treatment method?

Kandidatnummer: 11

Faglærer i kroppsøving og idrettsfag

Fakultet for lærerutdanning, kultur og idrett (FLKI)

Veileder: Coral Falco

Ord: 7239

31.08.2020

Jeg bekrefter at arbeidet er selvstendig utarbeidet, og at referanser/kildehenvisninger til alle kilder som er brukt i arbeidet er oppgitt, jf. *Forskrift om studium og eksamen ved Høgskulen på Vestlandet*, § 12-1.

Forord

Denne bacheloroppgaven er skrevet i forbindelse med det avsluttende faget «Vitenskapsteori og forskningsmetode» på faglærerutdanningen i kroppsøving og idrettsfag ved Høgskulen på Vestlandet.

Jeg ønsker å takke medelever og lærere for tre lærerike og fine år. En stor takk rettes også til min veileder, Coral Falco, for god oppfølging og konstruktive tilbakemeldinger, og for at Coral valgte å være tilgjengelig gjennom sommeren, etter opprinnelig frist.

Abstract

Background: Depressive disorder is one of the most common disorders in the world, but treatment of depression is still referred to as a process of trial and error. Neurotrophic atrophy and low levels of BDNF is considered biomarkers for depression. Previous research shows that regular physical activity increases both BDNF and neurogenesis in healthy people. There is reason to believe that physical activity may act as a full-fledged treatment for depression.

Design: A systematic review

Methods: Searches was performed in three electronic databases (PubPsych, PubMed and SPORTDiscus) for randomized controlled trials, clinical trials and academic journals, examining the effect of physical activity on increasing BDNF and neurogenesis in depressed subjects. Five studies met the chosen criterias, and were deemed eligible for inclusion.

Results: The main result is that physical activity has a positive effect on mood in depressed subjects. However, the research articles were not unambiguous when it comes to what extent physical activity increases the production of BDNF and neurogenesis in depressed people.

Conclusion: Based on the results of the data material, the neurological effects of physical activity on depressive states remain uncertain. The findings nevertheless provide positive feedback on the hypotheses, but further research is needed to be able to draw a conclusion.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor, neurogenesis, physical exercise, depression, remission, treatment.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Abstract.....	3
1.0 Innledning.....	6
1.1 Problemstilling	7
1.1.1 Avgrensing og utdypende problemstilling	7
1.2 Oppgavens oppbygning.....	7
1.3 Begrepsavklaring.....	8
2.0 Teori.....	9
2.1 Hypoteser	9
2.2 Fysisk aktivitet og trening.....	10
2.3 Hva er depresjon?.....	10
2.3.1 Konsekvenser av depresjon	11
2.4 Fysisk aktivitet som behandlingsmetode.....	11
2.5 Fysisk aktivitet og hippocampus	12
2.5.1 Gyrus dentatus	13
2.6 Fysisk aktivitet og BDNF.....	13
3.0 Metode.....	14
3.1 Litteraturstudie	14
3.2 Søkeprosessen	15
3.2.1 Valg av kriterier og søkeord.....	15
3.3 Kildekritikk	17
4.0 Resultat	18
5.0 Diskusjon	24
5.1 Fungerer fysisk aktivitet som en fullverdig behandlingsmetode?.....	24
5.1.1 Som tilleggsbehandling	25
5.2 Økt produksjon av BDNF og nevrogenese?.....	26
5.3 Intensitet, varighet og mengde	26
5.4 Andre faktorer som kan spille inn.....	27
5.5 Fysisk aktivitet, ingen mirakelkur alene	28

6.0 Konklusjon.....	29
7.0 Litteraturliste	30
8.0 Vedlegg.....	35
8.1 Tverrfaglig databasesøk	35
8.2 Årsaker for eksklusjon	35

Tabelloversikt

Tabell	3.2.1: Valg av kriterier og søkeord.....	16
Tabell	3.2.1: Valg av kriterier og søkeord.....	17

1.0 Innledning

I 2016 advarte Stephen Hawking om det han anså som det 21. århundrets største utfordring; følgene av en inaktiv livsstil (Engvig, 2020, s. 264). I boken «Sterk hjerne med aktiv kropp» skriver hjerneforsker og fastlege Ole Petter Hjelle innledningsvis om en rekke effekter fysisk aktivitet har på helsen, blant annet en betydelig redusert risiko for depresjon (Hjelle, 2019, s. 6). Fysisk inaktivitet og psykiske helseplager som depresjon er et høyaktuelt tema, og et stadig økende problem for samfunnet. Verdens helseorganisasjon anslår at depresjon vil være den mest samfunnsøkonomiske belastende sykdommen innen 20 år. I dag koster depresjon det norske samfunnet omkring 35 milliarder kroner hvert år (Norsk helseinformatikk, 2019). I tillegg medfører sykdommen store personlige belastninger, både for den som blir rammet og de mange pårørende.

Nyere teknologisk utvikling har gitt oss mulighet til å se nærmere på hvordan vårt mest komplekse organ, nemlig hjernen, fungerer, og hvordan den endrer seg avhengig av livsstil, livssituasjon og fysisk aktivitet. Forskning på hjernen og nevrokjemiske og nevrofysiologiske strukturer og endringer har vokst kolossalt som forskningsfelt. Stadig mer forskning tar for seg hjernens betydning, oppbygning og funksjon, og det foreligger nå en mengde forskningsdata på fysisk aktivitet sin effekt på vårt komplekse styringssenter.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) anses som en biomarkør for depresjon da det er påvist mindre BDNF i hjernen til deprimerte mennesker, og en ser at BDNF-verdiene normaliserer seg i takt med behandling (Hansen, 2018, s. 117). Utvikling av depresjon er også sterkt assosiert med nevrologisk atrofi og nevrologisk tap, særlig i hippocampus (Lang, Hellweg & Gallinat, 2004). Forskning viser at trening, i likhet med antidepressive medikamenter, øker både BDNF-verdiene og volumet på hippocampus etter akutt og regelmessig trening (Hjelle, 2019, s. 117). Det er et etablert faktum at trening har en profylaktisk effekt mot en rekke sykdommer, herunder depresjon, men hva om en allerede er deprimert, vil trening gi samme effekt? Kan fysisk aktivitet bidra til å gjøre en frisk, og med det fungere som en fullverdig behandlingsmetode? Skyldes dette i så fall en økt produksjon av BDNF og nevrogenese?

1.1 Problemstilling

Problemstillingen min er todelt og er formulert slik

Øker fysisk aktivitet produksjonen av brain-derived neurotrophic factor og nevrogenese hos mennesker med depresjonslidelse, og kan fysisk aktivitet fungere som en fullverdig behandlingsmetode?

1.1.1 Avgrensning og utdypende problemstilling

Fysisk aktivitet sin rolle som beskyttelsesfaktor ovenfor psykiske plager og sykdommer er et stadig mer utforsket felt. Samtidig er «psykiske plager» et svært omfattende begrep. Jeg har valgt å avgrense begrepet og fokusere på effekten fysisk aktivitet har mot depresjonslidelse. Jeg ønsker å se nærmere på den direkte og målbare effekten fysisk aktivitet har på hjernen sin oppbygning og struktur. Årsaken til at jeg ønsker å fokusere nettopp på BDNF og nevrogenese, er at lave nivåer av disse er sterkt assosiert med depressive lidelser. BDNF og nevrogenese er også sterkt knyttet til fysisk aktivitet, men der i form av helsegevinster. Dette vil jeg komme nærmere inn på i teorikapittelet.

Depresjon rammer flere aspekter ved livet, som det sosiale, det psykiske og det fysiske. Depresjon har i lang tid vært ansett som en subjektiv opplevelse av sinnstilstand, men har det også nevrofysiologiske årsaker eller virkninger? I denne oppgaven vil jeg i hovedsak utforske om fysisk aktivitet har en påvirkning på nevrokjemiske og nevrofysiologiske responser hos mennesker med depresjon. Samtidig tar jeg for meg i hvilken grad fysisk aktivitet fungerer som en behandlingsmetode for mennesker med depressive plager.

1.2 Oppgavens oppbygning

Oppgaven er inndelt i fem hoveddeler; teori, metode, resultater, diskusjon og konklusjon. De fleste hoveddelene har påfølgende underkapitler. I teoridelen vil sentrale begrep og relevant bakgrunn bli presentert. I tillegg vil tidligere forskning og forsøk legges frem, og gi et grunnlag for valgte problemstilling. I metodekapittelet fremgår begrunnelse for valg av studiedesign, samt en systematisk gjennomgang av prosedyren i søken av forskningsgrunnlag, og hvilke kriterier som ble satt i forbindelse med utvelgelsen av datamaterialet. Under kapittel 4, «resultater», gis det en kort og konkret presentasjon av det

valgte datamaterialet, der jeg prøver å sammenfatte sentrale funn. I diskusjonsdelen vil tidligere presentert teori og resultatene fra valgte datamateriale bli knyttet sammen og satt opp mot hverandre. Ulike synsvinkler vil også bli drøftet her. Avslutningsvis vil jeg forsøke å sammenfatte funnene i korte trekk i konklusjonskapittelet, og svare på problemstillingen i den grad det er mulig, og til slutt komme med en konklusjon.

1.3 Begrepsavklaring

Nedenfor gis en kort definisjon av sentrale begrep i oppgaven

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

BDNF er en substans (nevrotrofin (protein)) som blir tilvirket i hjernen, særlig i hippocampus. BDNF har som oppgave å sikre overlevelse, produksjon, utvikling og funksjon av nye hjerneceller.

Nevrogenese

Nevrogenese er dannelsen av nye hjerneceller.

Hippocampus

Hippocampus er en liten del av hjernen og anses for å være hjernens hukommelsessenter, men den er også avgjørende for følelsesmessig regulering og læring.

Nevrotransmittere

Nevrotransmittere er signalstoffer som skilles ut i synapsene, som er kontaktpunktet mellom cellene, og stimulerer eller demper aktiviteten til nerveceller, muskelceller eller kjertelceller. Eksempel på nevrotransmittere er monoaminene *dopamin*, *serotonin* og *nor-adrenalin*.

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGF er et protein som stimulerer til angiogenese, som er nydannelsen av kapillærer (små blodårer) i hjernen.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)

SSRI er en samlebetegnelse for medikamenter med antidepressiv effekt, som har som formål å øke mengden serotonin i kontaktpunktene mellom nervecellene i hjernen.

Remisjon

Remisjon betyr bedring av sykdom, og blir ofte brukt for å beskrive behandlingsresultatet av

en sykdom. En skiller også mellom *partiell*- og *komplett* remisjon. Partiell remisjon tilsvarer en betydelig respons på behandlingen. Komplett remisjon benyttes når sykdommen ikke lenger kan påvises.

2.0 Teori

2.1 Hypoteser

Den hypotesen som har blitt viet klart mest oppmerksomhet når det gjelder å forklare forekomst av depresjon er at depresjon skyldes en ubalanse og lave verdier av neurotransmittere, primært *serotonin*, *nor-adrenalin* og *dopamin* (Hjelle, 2019, s. 108). Serotonin roer ned hjernens aktivitet, og holder den på et balansert nivå. Mangel på serotonin vil gjøre deg urolig og engstelig. Nor-adrenalin gjør deg mer våken og fokusert, og mangel vil gjøre deg nedstemt og trøtt. Dopamin er sentralt i hjernens belønningssystem og gir motivasjon og driv. Mangel fører til tiltaksløshet og nedstemthet (Hansen, 2018, s. 114). Alle mangelsymptomene på disse neurotransmitterne er kjennetegn på depresjonslidelse.

Effekten av verdens mest solgte antidepressive legemiddel, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), er at mengden serotonin mellom nervecellene øker (Hjelle, 2019, s. 109). Det som er fascinerende er at trening fører til økt mengde av alle de overnevnte neurotransmitterne, umiddelbart etter økten (Hansen, 2018, s. 115). Grunnen til at jeg ønsket å undersøke effekten av BDNF og ikke neurotransmittere skyldes følgende: Selv om både medikamenter og trening øker mengden monoaminer umiddelbart, opplever ikke de deprimerte at de føler seg noe bedre. Det tar inntil tre uker før medikamentene oppnår sin maksimale effekt, og pasientene merker en positiv endring i stemningsleiet. Det er ganske nøyaktig like lang tid som det tar før man ser en økning av BDNF-nivåene (Hjelle, 2019, s. 119). Det er en mulighet for at det er denne økningen som virkelig bidrar til de antidepressive effektene av både trening og medikamenter. Det er denne hypotesen jeg ønsker å undersøke i min oppgave. Vil trening føre til økte nivåer av BDNF og nevrogenese hos deprimerte, og dermed fungere som en fullverdig behandlingsmetode?

2.2 Fysisk aktivitet og trening.

En allmenn definisjon av fysisk aktivitet er «enhver kroppslig bevegelse utført av skjelettmuskulatur som resulterer i en økning i energiforbruket utover hvilenivå» (Nerhus et al., 2011; Folkehelseinstituttet, 2017). Fysisk aktivitet består av flere aspekter som intensitet, varighet, frekvens, regularitet og type (Bremnes, Martinussen, Laholt, Bania & Kvernmo, 2011). Det er vanlig å dele intensitet inn i tre kategorier; lett, moderat og høy intensitet. I følge Helsedirektoratet og Verdens helseorganisasjon er husarbeid et eksempel på lett intensitet, moderat intensitet skal gi raskere pust enn vanlig og kan oppnås ved rask gange, mens høy intensitet kan en få ved jogging eller løping (Folkehelseinstituttet, 2017).

Det finnes også et skille mellom fysisk aktivitet og trening. Trening kan ses på som en underkategori av fysisk aktivitet. Nagata, McCormick & Austin (2020) definerer trening som noe som blir «utført gjentatte ganger over en lengre periode med et spesifikt ytre mål som for eksempel forbedring av fysisk form, fysiske ferdigheter eller helse» (Nagata et al., 2020). Selv om trening innebærer fysisk aktivitet kreves det en struktur og en gjentakende karakter for at det skal bli definert som trening. I denne oppgaven vil begge begrepene bli brukt. Dette fordi det valgte datamaterialet bruker begrepene litt om hverandre.

Helsedirektoratet (2019) anbefaler at voksne bør være i fysisk aktivitet med moderat intensitet i minimum 150 minutter hver uke, eller i 75 minutter med høy intensitet. Dette for å forebygge en rekke sykdommer, og ivareta god helse. Ytterligere helseeffekter kan oppnås ved å øke mengden opp til 300 minutter per uke, hvorav 150 er utført med høy intensitet (Helsedirektoratet, 2019). Det er liten tvil om at fysisk aktivitet har en *forebyggende* effekt mot depresjon. En systematisk oversiktsrapport fra 2016 viser at deltagelse i mer enn 150 minutter fysisk aktivitet per uke kan redusere risikoen for å utvikle depresjon med opptil 63% (Mammen & Faulkner, 2016). Spørsmålet er om fysisk aktivitet også har en *behandlende* effekt, det vil si å motvirke depresjon og depressive symptomer, når lidelsen først har inntruffet.

2.3 Hva er depresjon?

Depresjon er en mental lidelse og kjennetegnes ved varig nedstemthet, tretthet og energiløshet, som fører til nedsatt funksjonsevne og redusert livskvalitet i hverdagen (Helsedirektoratet, 2009; Norsk psykologforening). Depresjonslidelser rammer omtrent seks

til tolv prosent av befolkningen til enhver tid, og omtrent hver femte person vil oppleve å være deprimert en gang i løpet av livet (Norsk psykologforening). Det er med andre ord høy sannsynlighet for at vi enten blir deprimert selv, eller at nære pårørende i familie eller venner opplever det. Derfor er det svært viktig at hver og en av oss har kunnskap om depresjon, og ikke minst hvilke tiltak som kan gjøres. Årsakene til depresjon kan variere, og kan ofte være sammensatte og komplekse. Depresjon forkommer også med ulik alvorlighetsgrad, og det er vanlig å kategorisere etter mild, moderat eller alvorlig depresjon (Helsedirektoratet, 2009).

2.3.1 Konsekvenser av depresjon

Depresjon kan gi både psykiske, kognitive og fysiske symptomer (Nagata et al., 2020). Nagata og kolleger (2020) eksemplifiserer hvilke symptomer hver av disse kategoriene kan medføre. Psykiske symptomer kan være nedstemthet, tomhetsfølelse, følelse av håpløshet og verdiløshet, og nedsatt interesse for ting en tidligere likte. Kognitive symptomer kan gjøre seg utslag ved at en ikke husker detaljer, har vanskeligheter med å ta beslutninger og dårlig konsentrasjon. Fysiske symptomer innebærer ofte hodepine, søvnforstyrrelser og redusert eller økt appetitt (Nagata et al., 2020).

Forskning viser at hjernesvinn og nevron-tap i hippocampus er sterkt knyttet til depressive tilstander (Dwivedi et al., 2003; Lang et al., 2004). Undersøkelser av hjernen hos mennesker som har vært deprimerte over tid, viser at hippocampus har krympet betraktelig. Ifølge Krogh et al. (2014) er volumet på hippocampus hos deprimerte redusert med et standardavvik tilsvarende 0.3-0.4 fra gjennomsnittsverdien hos friske mennesker.

2.4 Fysisk aktivitet som behandlingsmetode

I følge de nasjonale retningslinjene for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon, utarbeidet av Helsedirektoratet i 2009, er regelmessig fysisk aktivitet en behandlingsform som kan bidra til å redusere depressive plager. Her øker de anbefalingene som er satt for resten av befolkningen, og anbefaler 30 minutter hver eneste dag for personer med depresjon. Videre hevdes det i disse nasjonale retningslinjene at ytterligere helseeffekter kan oppnås ved økt mengde aktivitet og høyere intensitet. Selv om de underliggende årsakene til helseeffekten ikke blir nevnt, kan Helsedirektoratet her oppfattes slik at de mener at fysisk aktivitet fungerer som en behandlingsmetode. Medisinering er likevel den vanligste

behandlingsformen, og den mest benyttede gruppen medikamenter er SSRI, i Norge ofte omtalt som «lykkepillen» (Hjelle, 2019, s. 110). Selv om det er den vanligste behandlingsformen, er det likevel bare 30% som oppnår remisjon (Toups et al. 2011; Philips, 2017). Behandling av depresjon blir ofte omtalt som en prosess for prøving og feiling (Toups et al. 2011), og forskere er på utkikk etter en behandlingsmetode som er mer treffsikker og som gir bedre muligheter for å oppnå komplett remisjon.

I 1999 utførte Blumenthal og kolleger et forsøk med over 150 deprimerte deltakere. Forsøkspersonene ble delt inn i tre grupper, der den ene gruppen gikk på SSRI medikamenter, en annen gruppe trente tre ganger i uken i 30 minutter, og den siste gruppen både trente og tok medisiner. Studien hadde en varighet på fire måneder, og majoriteten av deltakerne, uavhengig av gruppe, kunne etter endt studie ikke lenger klassifiseres som deprimert. Det var like mange i gruppen som trente som oppnådde komplett remisjon som i gruppen som tok SSRI medikamenter. Trening viste seg med andre ord å være en like effektiv behandlingsmetode mot depresjon som medikamenter (Blumenthal et al. 1999). Dette resultatet har i senere tid fått støtte av en større studie av Sartori et al. (2011), som konkluderte med at trening virker å ha tilsvarende effekt mot depresjon som antidepressive medikamenter. Til tross for funnene i disse omfattende studiene, blir likevel antidepressive medikamenter ofte anbefalt og utskrevet til fordel for anbefalinger om fysisk aktivitet (Hjelle, 2019, s. 111).

Blumenthal og kolleger valgte å følge opp gruppene i seks måneder etter avsluttet studie. Det viste seg at gruppen som hadde trent, og som hadde fortsatt å trene hadde en tilbakefallsrate på 8%. Til sammenligning hadde 38% av de i gruppen med medisiner, og som valgte å fortsette på medisiner blitt deprimert igjen (Hansen, 2018, s. 110). På lang sikt virker fysisk aktivitet å være en foretrukket behandlingsmetode mot depresjon. På kort sikt ser man også at fysisk aktivitet, under normale, kontrollerte forhold, er en nærmest bivirkningsfri behandling. Medikamenter derimot kan gi mange og ubehagelige bivirkninger som søvnløshet, irritasjon og seksuelle problemer (Hansen, 2018, s. 109).

2.5 Fysisk aktivitet og hippocampus

Fysisk aktivitet påvirker alle delene av hjernen, men mye tyder på at det er hippocampus som oppnår størst grad av påvirkning (Hjelle, 2019, s 27). Hippocampus er hjernens hukommelsessenter, men er også avgjørende for følelsesmessig regulering og læring

(Hansen, 2018, s.37; Krogh et al. 2014). Som en del av normal aldring krymper hippocampus i gjennomsnitt mellom 1% til 2% hvert år fra rundt 50-års alderen, som følge av nevrotisk atrofi (Erickson, Miller & Roecklein, 2012). I en undersøkelse av eldre mennesker fra 2011 der den ene gruppen drev med yoga- og tøyøvelser og den andre med kondisjonstrening i ett år, så man at hippocampus hadde krympet med 1,4% for yoga-gruppen, og økt med 2% for kondisjonsgruppen (Hjelle, 2018, s. 35). På ett år hadde hippocampus blitt to år «yngre», og hele tre års normal aldring var reversert for gruppen som trente regelmessig i ett år. I en annen undersøkelse av prepubertale barn fant forskningsgruppen at volumet på hippocampus (totalsummen av grå og hvit substans) var betydelig større hos barn som var bedre trent sammenlignet med de som var i dårligere form (Chaddock et al., 2010).

2.5.1 Gyrus dentatus

Det er nå et etablert faktum at trening påvirker hippocampus på en positiv måte. Trening øker nevrogenesen (nydannelsen av hjerneceller), som foregår i en liten del kalt *gyrus dentatus* som er en del av hippocampus. Trening øker også angiogenese (nydannelsen av kapillærer i hjernen), som er avgjørende for at de nydannede hjernecellene skal overleve (Pereira et al., 2007). Ved regelmessig trening vil blodmengden i hjernen etter hvert øke, og Pereira et al. (2007) fant en klar sammenheng mellom blodmengden i hjernen og antall nye hjerneceller som ble produsert i gyrus dentatus. Inaktivitet og forhøyet konsentrasjon av kortisol over en lengre periode vil føre til størrelsesreduksjon av hippocampus som følge av at gyrus dentatus da produserer færre hjerneceller. I tillegg vil de hjernecellene som blir dannet ha større risiko for å ikke overleve (Hashimoto, Shimizu & Iyo, 2004).

2.6 Fysisk aktivitet og BDNF

BDNF blir betegnet som en vekstfaktor og er en substans (nevrotrofin (protein)) som hjernen tilvirker, blant annet i hippocampus. BDNF har som oppgave å sikre overlevelse, produksjon, utvikling og funksjon av nye hjerneceller (Phillips, 2017; Hjelle, 2019, s. 28). BDNF bidrar også til å forsterke forbindelsene mellom hjernecellene, noe som er viktig for læring og hukommelse (Dwivedi et al., 2003; Hansen, 2019, s. 116-117). BDNF blir regnet som en biomarkør for depresjon da det er påvist mindre BDNF i hjernen til deprimerte mennesker, og en ser at BDNF-verdiene har stabilisert seg i takt med behandlingen (Lang et al., 2004). I 2003 ble det utført et forsøk som sammenlignet hjernen til friske mennesker og mennesker

som hadde begått selvmord. Her fant Dwivedi og kolleger (2003) at BDNF-verdiene til de som hadde begått selvmord var signifikant redusert, uavhengig av psykiatrisk diagnose, alder, kjønn eller hjernens pH-verdi (Dwivedi et al., 2003).

Basert på kliniske dyrestudier antar man at depresjon også er assosiert med nevrotisk atrofi og nevrontap, særlig i hippocampus (Lang et al., 2004). Både mangel på trening, og høye nivåer av kortisol over en lengre periode kan føre til en størrelsesreduksjon av hippocampus, og lavere produksjon av vekstfaktorer som BDNF og VEGF (Hansen, 2018, s. 37). Lang og kolleger (2004) støtter disse funnene, og skriver at dette ser ut til å være en sentral årsak til utviklingen av depressive tilstander. Som nevnt under punkt 2.4 og 2.4.1, vil trening øke produksjonen av både BDNF og nevrogenese i friske mennesker. Spørsmålet er om dette også gjelder hos personer som allerede har utviklet depresjon.

3.0 Metode

I dette kapittelet presenteres valg av studiedesign, og hvilke fordeler og ulemper valget medbringer. Det vil bli gitt en grundig fremstilling av søkeprosessen, som innebærer hvilke søkeord som er blitt benyttet, sammen med hvilke inklusjons- og eksklusjonskriterier som er satt for oppgaven. Til slutt vil utvalget av forskningsgrunnlaget bli satt under et kritisk blikk hvor jeg gjør rede for hensyn som ble tatt under utvelgelsen.

Metode kan anses som et nyttig hjelpemiddel eller verktøy til innsamling av nødvendig informasjon eller data for en studie. Metod delen bidrar også til å sammenfatte hva oppgaven handler om, og har i tillegg som formål å gi leseren god oversikt. Metode er en vei vi velger for å komme til målet (Dalland, 2012). Ingen vei er perfekt, og det er derfor viktig å fremheve både styrker og svakheter ved metoden.

3.1 Litteraturstudie

For å besvare min problemstilling på en hensiktsmessig måte valgte jeg å gjennomføre en systematisk oversiktstudie. Oppgaven baserer seg på et utvalg av fem relevante artikler. Reinart & Jamtvedt (2010) definerer en systematisk oversikt slik: «En systematisk oversikt er en oversikt som bruker systematiske og eksplisitte metoder for å identifisere, utvelge, kritisk vurdere relevant forskning, samt for å innsamle, sammenstille, analysere og gradere data fra

studiene som er inkludert i oversikten». En systematisk oversiktsstudie benytter seg av allerede eksisterende litteratur og forskning (Dalland, 2017, s.52). Dette gjør litteraturstudier til en hensiktsmessig og effektiv måte å få oversikt og samle kunnskap over et felt på. Likevel har en i mange tilfeller allerede et synspunkt på hva en ønsker forskningen skal fortelle, og velger søkeord og studier ut ifra standpunktet. Dermed er det særlig viktig at en er så objektiv som mulig i søkeprosessen og utvelgelsen av datamaterialet.

3.2 Søkeprosessen

Som nevnt hadde jeg allerede sett for meg hva jeg ønsket å skrive om; hvordan fysisk aktivitet påvirket nevrokjemien og nevrofysiologien til personer med depresjon, og om fysisk aktivitet er en fullverdig behandlingsmetode. Dette er en tverrfaglig problemstilling, en kombinasjon av emner fra medisin, psykologi, fysiologi og fysisk aktivitet. Derfor leste jeg gjennom beskrivelsen av de tilgjengelige fagressursene HVL sitt bibliotek (ORIA) hadde å tilby, og fant tre databaser jeg anså som relevante for min oppgave; PubMed, SPORTDiscus og PubPsych. Fra de respektive databasene ble ingen av de inkluderte artiklene hentet fra SPORTDiscus, og alle de inkluderte artiklene fantes både i PubMed og i PubPsych.

3.2.1 Valg av kriterier og søkeord

Jeg innledet søkeprosessen med ulike kombinasjoner av søkeord som «physical activity», «physical exercise», «exercise», «depression», «major depression», «treatment», «brain-derived neurotrophic factor» og «neurogenesis». Etter å ha kontinuerlig lest overskrifter fra de ulike søkene, fant jeg til slutt en kombinasjon som ga mange relevante og gode treff. Da endte søket opp med ordene (physical activity OR exercise) AND (depression) AND (brain), i alle de utvalgte databasene. Se tabell 1 for utdypende detaljer av søkene.

Da jeg vet at mange forsøk som utforsker hjernen blir utført på dyr, særlig rotter og mus, valgte jeg inklusjonskriteriet «humans». Jeg ønsket også å få en oversikt over de nyeste og mest oppdaterte forsøkene som har blitt gjort, og satte dermed publiserings-år til mellom 2010 og 2020. Jeg valgte å inkludere kriteriet for artikkel type til «clinical trial», «randomized controlled trial» eller «academic journal», da jeg ønsket originalartikler, og å unngå artikler med samme innhold og utforming som den jeg skriver nå. Selv om jeg ikke har

satt noe spesifikt kriterie for alder, har jeg prøvd å finne artikler med deltakere i noenlunde samme aldersgruppe for at sammenligningen skal være mest mulig valid.

Tabell 1 viser resultater av søket basert på kombinasjonen av søkeord og satte kriterier i de ulike databasene.

Søkekombinasjon	Kriterier	Database	Antall treff	Totalt antall treff
(physical activity OR exercise) AND (depression) AND (brain)	-fagfellevurdert (peer reviewed) -Publiseringsdato; etter år 2010 -engelsk -Full tekst -Clinical trial, RCT eller academic journals -Humans (i de databasene som tillot det)	PubMed SPORTDiscus PubPsych	(114) (35) (165)	(314)

I tillegg til gode og relevante artikler ga søket mitt en del treff på artikler som ikke var egnet for min problemstilling. Jeg leste gjennom overskriftene i resultatet i hver database, og de som virket passende/relevante for oppgaven ble selektert, og sammendraget ble lest. Etter utvelgelsesprosessen satt jeg igjen med 5 artikler som oppfylte alle kriteriene som var satt. Av 314 artikler ble 309 ekskludert med hensyn til årsakene presentert i tabell 2.

Tabell 2 viser årsaker til ekskludering basert på kriteriene som er satt. Dette er en felles oversikt fra alle databasene.

Grunn for eksklusjon	Antall artikler
Studiet fokuserte på andre mentale lidelser enn depresjon	116
Studiet omhandlet søvn	32
Studiet fokuserte på kosthold	19
Studiet fokuserte på kognisjon	53
Populærvitenskapelig tidsskrift eller review studier	11
Intervensjonen inkluderte ingen form for fysisk aktivitet	26
Studiet handlet om rehabilitering etter skade.	104
Studien var ikke på engelsk	4
Studiet undersøkte ikke mennesker	23

Flere av artiklene ble ekskludert av mer enn én årsak, og har blitt oppført to eller flere ganger.

3.3 Kildekritikk

I utvelgelsesprosessen av forskningsgrunnlag er det viktig at en er kritisk til litteraturen en finner. Alle artiklene som er inkludert i denne oppgaven er skrevet på engelsk. At artiklene er skrevet på engelsk er fordelaktig da et større mangfold kan lese og vurdere forskningen, og med det bidra til å kvalitetssikre innholdet i artikkelen. Ettersom engelsk ikke er mitt morsmål, og alle artiklene er skrevet på det jeg anser som avansert engelsk og inkluderer fagterminologi, har det ført til at jeg har lest artiklene svært nøye, og hyppig brukt hjelpemidler for å forhindre misforståelser. Ettersom jeg hadde lest et par populærvitenskapelige bøker om hjernen og fysisk aktivitet i forkant av denne oppgaven (som var svært positive til ulike effekter av trening), var jeg nok allerede litt formet og klar på hva jeg skulle lete etter. Jeg har likevel prøvd å være så objektiv som overhode mulig i utvelgelsesprosessen. Jeg har etter min mening brukt nøytrale søkeord og sett etter artikler av høy kvalitet, uavhengig av studiens resultat og konklusjon. Jeg har i tillegg valgt artikler med bare forskjellige forskere for å unngå et subjektivt resultat og forskningsbias.

4.0 Resultat

I denne delen av oppgaven presenteres en kort oppsummering av bakgrunn og hensikt, metode, resultater og konklusjon fra hver av de valgte forskningsartiklene. Funnene vil bidra til drøftingen av problemstillingen for oppgaven. Artiklene blir presentert i tabell-format for å gjøre informasjonen mer oversiktlig.

Artikkel	Bakgrunn og hensikt	Metode	Resultat	Konklusjon
<p>Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder</p> <p>Kerling, Kück, Tegtbur, Grams, Weber-spickschen, Hanke, Stubbs & Kahl (2017)</p>	<p>Bruk av fysisk aktivitet som behandlingsmetode er en kontroversiell praksis med varierende forskningsgrunnlag. Studiet ønsket å utforske effekten på produksjon av BDNF når fysisk aktivitet ble gitt som tilleggsbehandling, i samspill med de konvensjonelle retningslinjene for behandling av mennesker med alvorlig depresjon.</p>	<p>42 pasienter med alvorlig depresjon ble tilfeldig plassert i to grupper. 22 pasienter fikk 6 uker strukturert treningsopplegg med oppfølging som tillegg til den normale behandlingen. Treningsprogrammet innebar tre økter i uken med moderat intensitet i 45 minutter. De resterende 20 pasientene fulgte kun det normale behandlingsopplegget.</p>	<p>I gruppen som kun fulgte det normale behandlingsprogrammet så de at BDNF-verdiene hadde sunket noe ($M_0 = 472.5$ vs. $M_1 = 432.9$) I gruppen med treningsprogram i tillegg hadde verdiene økt noe ($M_0 = 415,2$ vs. $M_1 = 454,8$). Likevel nådde ingen av gruppene signifikante nivåer ($p > 0.05$).</p>	<p>Studien konkluderer med at trening som tilleggsbehandling virker å ha en effekt på BDNF-verdiene til personer med alvorlig depresjon. Studien konkluderer også med at økende BDNF muligens er assosiert med en nevrofysiologisk effekt trening gir hos alvorlig deprimerte.</p>

<i>Artikkel</i>	<i>Bakgrunn og hensikt</i>	<i>Metode</i>	<i>Resultat</i>	<i>Konklusjon</i>
<p>The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression—A randomized clinical trial</p> <p>Krogh, Rostrup, Thomsen, Elfving, Videbeck & Nordentoft (2014)</p>	<p>En har sett at volum på hippocampus blir redusert hos deprimerte mennesker. Dette skyldes en reduksjon av nydannede hjerneceller (nevrogenese). Potensielt skyldes denne nevrogenese-reduksjonen en nedgang i produksjon av BDNF og VEGF. Studiens formål var å se om aerob trening hadde innvirkning på hippocampus sitt volum og produksjon av vekstfaktorene BDNF og VEGF hos alvorlig deprimerte pasienter.</p>	<p>Studiedesignet var en randomisert parallellgruppe, med «blinded outcome» evaluering. Opprinnelig var det 90 deltakere, men på grunn av klaustrofobi ble 10 deltakere ekskludert, og én ble ekskludert på grunn av et metallimplantat (sum= 79 deltakere). Intervensjonen varte i tre måneder, der den ene gruppen trente opp mot 80% av maksimal hjertefrekvens i 45 minutter, tre ganger i uka. Den andre drev med tøyøvelser og diverse rolig ball-lek i samme periode.</p>	<p>Av de planlagte øktene (3 per uke) ble det kun gjennomført 1 økt i uka. Studien fant ingen sammenheng mellom aerob trening og størrelse på hippocampus ($p > 0.05$). De fant heller ingen økning i produksjonen av BDNF eller VEGF ($p > 0.05$). De fant likevel en sammenheng mellom økning av volumet på hippocampus og forbedring av depresjon ($\rho = 0.23$; $p = 0.10$).</p>	<p>Studien konkluderer med at trening ikke påvirker volumet til hippocampus, og heller ikke vekstfaktorer som BDNF eller VEGF.</p>

<i>Artikkel</i>	<i>Bakgrunn og hensikt</i>	<i>Metode</i>	<i>Resultat</i>	<i>Konklusjon</i>
Effects of serum Brain Derived Neurotrophic Factor on exercise augmentation treatment of depression Toups, Greer, Kurian, Grannemann, Carmody, Huebinger, Rethorst & Trivedi (2011)	<p>Det finnes flere behandlingsformer mot depresjon, både med og uten legemidler. Likevel er det kun 1/3 av pasientene som oppnår en bedring etter første behandlingsmetode. Valg av behandlingsform blir ansett som en prøve-og-feile prosess. Fysisk aktivitet er en behandlingsform som blir brukt alene, eller i tillegg til medisiner eller annen behandling.</p> <p>Hensikten med studiet var å se effekten av økt mengde med fysisk aktivitet som behandling mot depresjon. I tillegg ville de undersøke om det var en sammenheng mellom fysisk aktivitet og produksjon av BDNF.</p>	<p>Studiet ble utført over en 12-ukers periode med opprinnelig 126 deltakere. Kun 104 deltakere avla blodprøver i forkant, og 70 av disse i etterkant av de tolv ukene med trening, og det var sistnevnte som ble lagt til grunn for resultatene. Alle deltakerne hadde brukt SSRI-medikament i to til seks måneder før forsøket, men med delvis til ingen respons på disse medikamentene. Subjektene ble delt inn i to grupper – høy og lav treningsmengde, med kaloriforbrenning som målemetode på oppnådd treningsdose.</p>	<p>Begge gruppene hadde færre depressive symptomer etter 12 uker.</p> <p>De som gikk inn i forsøket med høyere verdier av BDNF ble raskere friske. Videre fant de ingen signifikant økning av BDNF hos gruppen med høy treningsmengde ($p > 0.05$).</p> <p>Studien fant imidlertid at de med en delvis respons på medikamenter hadde god, og størst, effekt av fysisk aktivitet som behandlingsform. Altså allerede høyere nivåer av BDNF øker effekten av trening, og fremskynder rehabiliteringsfasen ($p < 0.05$).</p>	<p>Basert på resultatene konkluderer studien med at trening som tilleggsbehandling er en utmerket metode, særlig for de med delvis effekt av medikamenter.</p>

<i>Artikkel</i>	<i>Bakgrunn og hensikt</i>	<i>Metode</i>	<i>Resultat</i>	<i>Konklusjon</i>
<p>Relationships between serum BDNF and the antidepressant effect of acute exercise in depressed women</p> <p>Meyer, Koltyn, Stegner, Kim & Cook (2016)</p>	<p>BDNF blir nå ansett som en potensiell mekanisme som bedrer humøret til deprimerte mennesker. Hensikten med denne studien var å se om det fantes en sammenheng mellom økt BDNF og bedring av depressive symptomer. Samtidig undersøkte de om BDNF fungerer som dose-respons, altså om økt intensitet i treningen førte til økt produksjon av BDNF. I tillegg ville de analysere sammenhengen mellom trening og bruk av antidepressive medikamenter på produksjon av BDNF.</p>	<p>24 kvinner med alvorlig depressiv lidelse trente i 30 minutter på ergometersykel 4 ganger, med lett, moderat og høy intensitet, med én ukes mellomrom. Deretter tok de blodprøver innen 10 minutter etter avsluttet økt. I forkant av hver økt fylte de inn et spørreskjema vedrørende sitt humør, etter avsluttet økt besvarte de igjen et lignende spørreskjema.</p>	<p>Treningen resulterte i bedre opplevd humør, uavhengig av intensitet. BDNF-nivåene økte, uavhengig av intensitet ($p > 0.05$). 14 av deltakerne brukte antidepressiva, og de hadde mindre produksjon av BDNF etter økten ($p > 0.05$), men humørresponsen var den samme for disse deltakerne.</p>	<p>Studien konkluderer med at fysisk aktivitet har en positiv effekt på humøret. De som ikke bruker antidepressiva, og er mer alvorlig deprimert vil ha en større effekt av trening enn andre. Om det er BDNF som forårsaker bedringen er fortsatt usikkert. Meyer et al. konkluderer med at det også kan være andre mekanismer som gjør trening til en mulig behandlingsmetode mot depresjon.</p>

<i>Artikkel</i>	<i>Bakgrunn og hensikt</i>	<i>Metode</i>	<i>Resultat</i>	<i>Konklusjon</i>
<p>The effectiveness of simple psychological and physical activity interventions for high prevalence mental health problems in young people: A factorial randomised controlled trial</p> <p>Parker, Hetrick, Jorm, Mackinnon, McGorry, Yung, Scanlan, Stephens, Baird, Moller & Purcell (2016)</p>	<p>Stadig flere opplever mentale plager med depressive symptomer. Disse plagene fører ofte til nedsatt funksjonsevne, og redusert livskvalitet. Ulike behandlingsformer blir tilbudt, men hva som gir best effekt er kontroversielt. Hensikten med denne studien var å se hvilken type behandling som ga best resultat blant ungdom med mild til moderat depresjon.</p>	<p>Dette var en randomisert kontrollert studie, som varte i 6 uker. 176 deltakere ble delt inn i fire grupper hvorav 106 deltakere gjennomførte alle øktene. To av gruppene benyttet fysisk aktivitet som behandling, i tillegg til terapi, henholdsvis kognitiv adferdsterapi (KA) for gruppe 1, og støttende psykoterapi (SP) for gruppe 2. De to resterende gruppene hadde livsstil psyko-undervisning istedenfor fysisk aktivitet, men også hver av disse hadde enten KA eller SP.</p>	<p>De fant at gruppene med fysisk aktivitet som behandlingsform hadde en signifikant forbedring sammenlignet med psyko-undervisning ($p < 0.05$). Om gruppen hadde KA eller SP som tilleggsbehandling var av liten til ingen betydning.</p>	<p>Selv om gruppen som hadde fysisk aktivitet viste størst reduksjon i depressive symptomer kreves det flere studier som kan bidra til å underbygge funnene, og fastslå hvor effektivt det faktisk er.</p>

5.0 Diskusjon

5.1 Fungerer fysisk aktivitet som en fullverdig behandlingsmetode?

Av de fem studiene som er valgt, som alle tar for seg effekten av fysisk aktivitet hos mennesker med depresjon, konkluderer fire av dem med at fysisk aktivitet har en positiv effekt på depressive tilstander. Som Krogh og kolleger skriver (2014), er depresjon sterkt assosiert med redusert volum på hippocampus på grunn av nedsatt nevrogenese. Videre skriver de at studier har påvist at trening fører til en økning av volumet på hippocampus, og at denne økningen var positivt assosiert med en økning av BDNF hos friske mennesker. I studien til Krogh et al. (2014) konkluderer de med at trening verken øker produksjonen av vekstfaktorer (BDNF, VEGF eller IGF-1) eller volumet på hippocampus, altså ikke en økt produksjon av nye hjerneceller, hos deprimerte mennesker. Dette kan skyldes flere forhold ved denne studien, blant annet at deltakerne bare gjennomførte 1 av 3 planlagte økter i uka. Dette kan ha ulike årsaker, men først og fremst fremstår det i overkant optimistisk å få alvorlig deprimerte personer til å gjennomføre en 45 minutters treningsøkt med 80% av maksipuls tre ganger per uke i tre måneder. Selv om forsøket ikke kan betraktes som vellykket, er det likevel mulig å hente ut informasjon fra denne studien. Ifølge Krogh og kolleger (2014) er ikke én økt i uka tilstrekkelig for å oppnå remisjon hos deprimerte pasienter, og man vil ikke se en markant økning av viktige vekstfaktorer eller nevrogenese. Dette står i motsetning til funnene til Meyer og kolleger (2016) der de i sin studie også utførte kun én økt per uke. Her viste resultatene en økt produksjon av BDNF, i tillegg til bedring av humør etter hver økt, og særlig etter øktene med moderat og høy intensitet.

I motsetning til Krogh og kolleger (2014) sin studie, som ikke fant noen effekt av fysisk aktivitet, fant de øvrige studiene en sammenheng mellom fysisk aktivitet og forbedrede symptomer på depresjon. Studien til Meyer og kolleger (2016) var den eneste som undersøkte virkningen av fysisk aktivitet som eneste behandlingsmetode (for omtrent halvparten av forsøkspersonene). Trening viste seg å gi et positivt utslag på humør og produksjon av BDNF, uavhengig av intensitet (lett, moderat eller høy). Denne studien kom også frem til at fysisk aktivitet ga best resultat når det ble benyttet som eneste behandlingsmetode.

I studiet til Parker og kolleger (2016) ble fysisk aktivitet brukt som tilleggsbehandling med enten kognitiv adferdsterapi eller støttende psykoterapi. Uavhengig av hva fysisk aktivitet ble paret opp med, ga fysisk aktivitet klart best resultat sett opp imot livsstil/psyko-undervisning

og terapi. Parker et al. (2016) hevder at fysisk aktivitet virket å være utslagsgivende, og at fysisk aktivitet alene ga en signifikant reduksjon av depressive symptomer. Disse funnene samsvarer med funnene fra de andre studiene, med unntak av Krogh et al. (2014). Om fysisk aktivitet kan klassifiseres som en fullverdig behandlingsmetode er enda uklart, men funnene fra studiene tyder på at de positive effektene i det minste danner et grunnlag for videre forskning. Her er det behov for en større randomisert kontrollstudie for å kunne dra en sikrere slutning.

5.1.1 Som tilleggsbehandling

Medikamenter virker å ha en påvirkning på effekten av fysisk aktivitet, både med negativt og positivt fortegn. På den ene siden hevder Meyer og kolleger (2016) at medikamentene kan hemme økningen i produksjon av BDNF som trening ellers ville gitt hos deprimerte. Dette på bakgrunn av at forsøkspersonene som ikke benyttet seg av medisiner viste en større produksjonsøkning av BDNF enn de som brukte antidepressive medisiner. Denne teorien er også presentert i arbeidet til Schuch og kolleger (2016). Likevel fant de at trening påvirket den subjektive opplevelsen av depresjon på en positiv måte, like godt hos de som brukte medikamenter som hos de som ikke gjorde det (Meyer et al., 2016). På den andre siden skriver Toups og kolleger (2011) at fysisk aktivitet i kombinasjon med andre behandlingsmetoder, som for eksempel medikamenter, gir desidert best effekt på remisjon. Særlig om pasientene bare har delvis effekt av medikamentene. Dette er i tråd med Hansen (2018, s. 113) og Hjelle (2019, s. 119) sin evaluering, der de skriver at både SSRI-medikamenter og trening vil øke produksjonen av BDNF og at en kombinasjon av SSRI og fysisk aktivitet vil forsterke hverandres positive effekt.

Selv om de to studiene fremstår uenige om de underliggende effektene av trening (økt BDNF) i samspill med medikamenter, er det en enighet om at fysisk aktivitet som tilleggsbehandling vil ha en positiv effekt på opplevelsen av depresjon. Om dette skyldes økt produksjon av BDNF eller andre nevrologiske, psykologiske eller fysiologiske mekanismer blir vanskelig å si siden studiene har gitt ulike resultater.

I en tredje studie fant en midlertidig økt produksjon av BDNF i gruppen som var fysisk aktive i tillegg til det normale behandlingsopplegget, som innebar medisiner (Krogh et al. 2014). Funnene nådde ikke signifikante nivåer, og at medikamentene påvirket effekten av fysisk aktivitet kan ikke bli ekskludert, skrev forfatterne avslutningsvis (Kerling et al., 2017).

5.2 Økt produksjon av BDNF og nevrogenese?

Fire av de fem valgte artiklene tar for seg effekten fysisk aktivitet har på produksjonen av BDNF ved trening som behandlingsmetode. Av disse artiklene var det to studier, Meyer et al. (2016) og Kerling et al. (2017), som fant en økning av BDNF-nivåene som et resultat av trening, selv om Kerling et al. (2017) sine funn ikke nådde signifikante nivåer. Det er likevel viktig å påpeke at selv om BDNF-nivåene ikke økte signifikant, var det en markant forskjell mellom de to gruppene i studien. For de som bare fulgte det normale behandlingstilbudet hadde BDNF-nivåene sunket, men hos de som trente i tillegg hadde nivåene økt. Dette tyder på at trening kan ha en effekt på produksjonen av BDNF, også hos deprimerte. Meyer og kolleger (2016) fant en økning i BDNF, uavhengig av intensitet på treningen. De resterende studiene viser ikke til noen økning, og det blir vanskelig å resonere seg frem til et sikkert svar som følge av inkonsekvente funn.

Det ble heller ikke observert en volumøkning av hippocampus i noen av studiene. Dette fordi de fleste studiene tok blodprøver istedenfor MRI. Det ble således ikke målt om hippocampus hadde vokst under forsøkene, men ut fra teorien er det rimelig å anta at en betydelig økning av BDNF ville ført til en volumøkning i av hippocampus hos deltakerne.

5.3 Intensitet, varighet og mengde

Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon anbefaler 30 minutter regelmessig fysisk aktivitet hver dag (Helsedirektoratet, 2009). I bøkene til Hansen (2018) og Hjelle (2019) anbefaler de trening i tretti minutter, tre ganger i uken, i minimum tre uker for å sette i gang prosessene som gir positiv effekt. Blant de utvalgte studiene er det bare Kerling og kolleger (2017) sin studie som oppfyller anbefalingen til Hansen og Hjelle. Hvor mye fysisk aktivitet som er nødvendig for forbedring av depresjon er likevel vanskelig å fastslå. To av studiene, Parker et al. (2016) og Toups et al. (2011), benyttet seg av valgfri treningsmetode, intensitet og mengde. I Toups et al. (2011) sitt forsøk ble kilokalorier forbrent per uke benyttet som parameter, noe som kan resultere i svært ulik treningsmengde. I to av studiene ble det gjennomført kun én økt i uka, Krogh et al. (2014) og Meyer et al. (2016), der de endte opp med vidt forskjellig resultat. Den siste studien av Kerling et al. 2017 var den eneste som nesten møtte anbefalingene til norske retningslinjer med 135 minutter per uke. Dette resulterte i en økning av BDNF og en stor forbedring av depressive symptomer. Alle studiene hadde en varighet på over 4 uker, som ifølge Hjelle

(2019, s. 119) er tilstrekkelig for å kunne se en produksjonsøkning av BDNF. Utover dette hadde det liten til ingen betydning hvor lenge intervensjonen varte med tanke på utfallet av resultatet av forbedring av depresjon, og produksjon av BDNF og nevrogenese. Om deltakerne opplevde en partiell eller komplett remisjon kommer ikke frem i noen av studiene, men at fysisk aktivitet hadde en positiv effekt på humøret ble understreket. Basert på de ulike treningsmetodene, treningsmengden, varighet og intensitet som er blitt benyttet i studiene, gir ingen av studiene noen god indikasjon på hva som er ideelt for å behandle depresjon.

5.4 Andre faktorer som kan spille inn

Ettersom flere av studiene ikke fant en økning av BDNF-verdiene, men likevel fant at fysisk aktivitet hadde en positiv påvist effekt på depressive symptomer, er det rimelig å anta at dette skyldes andre faktorer. Her er det flere forhold som kan spille inn. Som nevnt i teorikapittelet er det en rekke faktorer som kan påvirke stemningsleiet gjennom fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet hos friske personer fører til økt produksjon av monoaminer (serotonin, nor-adrenalin og dopamin), økt produksjon av endorfiner, reduserte nivåer av kortisol, samt økt produksjon av BDNF som igjen fører til økt nevrogenese og en velfungerende hippocampus (Hjelle, 2019, s. 10-128). En midlertidig økt produksjon av serotonin, nor-adrenalin og dopamin kan ha påvirket svarene til deltakerne. Opplevelsen av å ta initiativ til eget velvære kan også ha vært en påvirkende faktor.

I tillegg kan resultatene ha blitt påvirket av individuelle forskjeller. Professor i kognitiv nevrovitenskap Carl-Johan Boraxbekk (2020) hevder at det er store individuelle forskjeller på hvor godt hjernen respondere på fysisk aktivitet. Ulik genetisk disposisjon kan således være avgjørende for responsen på behandlingsmetoder, og hvor raskt man kommer seg etter at en depressiv fase inntreffer. Schuch et al. (2016) hevder også at ytre faktorer av biologisk, klinisk og sosial karakter har en innvirkning på de antidepressive effektene av fysisk aktivitet.

En annen faktor som også kan være avgjørende for fysisk aktivitet sitt potensial som behandlingsmetode, er at trening er et krevende tiltak for deprimerte. For mange deprimerte, særlig de med alvorlig depresjon, er det svært vanskelig å gjennomføre livsstilsendringer som krever tiltakslust og motivasjon. Ikke fordi de ikke er fysisk kapable, men på grunn av de lave verdiene av nødvendige neurotransmittere som skal bidra til å igangsette og opprettholde de gode tiltakene. I mange tilfeller vil det være hensiktsmessig å starte med medisiner eller andre behandlingsmetoder, og heller være fysisk aktiv etter hvert som man henter seg

tilstrekkelig inn til at trening blir et reelt alternativ. Det er heller ikke sånn at fysisk aktivitet løser alle mentale helseutfordringer. Depresjon kan inntreffe uavhengig av hvor god form man er i.

5.5 Fysisk aktivitet, ingen mirakelkur alene

Psykisk helse er som tidligere nevnt både komplekst og sammensatt. Flere studier angir at fysisk aktivitet virker forebyggende mot depresjon og andre psykiske plager, enten via nevrofysiologiske strukturendringer eller psykologiske mekanismer som mestring eller sosial tilhørighet (Bremnes, 2011). Likevel vil det være nødvendig ha en helhetlig tilnærming til helse som inkluderer blant annet gode søvn- og kostholdsvaner, da dette også er viktige faktorer som påvirker mental helse.

6.0 Konklusjon

Det er, som nevnt innledningsvis, et etablert faktum at trening har en *forebyggende* effekt på utvikling av depresjon. Spørsmålet som reises i denne oppgaven, er om fysisk aktivitet også kan bidra til å gjøre en frisk og fungere som en fullverdig *behandlingsmetode* mot depresjon, og om det i så fall skyldes økt produksjon av BDNF og nevrogenese. Forskingen er ikke entydig i fysisk aktivitet sin påvirkning på BDNF eller nevrogenese hos deprimerte mennesker. Selv om en økning av BDNF og nevrogenese virker lovende som biomarkør for depresjon, kan en ikke utelukke at årsaken til fysisk aktivitet sin antidepressive effekt kan skyldes andre underliggende nevrologiske mekanismer.

Datamaterialet viser at fysisk aktivitet kan ha en effekt på depresjon, da hovedmassen påviser en bedring av stemningsleiet etter trening. Forskningsgrunnlaget er likevel sprikende og mangelfullt, og hvilken intensitet, varighet og type fysisk aktivitet som fungerer best mot depressive symptomer er derfor ikke mulig å fastslå. Basert på ulikhetene i resultatene kan en heller ikke si med sikkerhet at fysisk aktivitet faktisk har en *behandlende* effekt på depressive lidelser eller symptomer.

Flere av studiene hevder at antidepressive medikamenter påvirker effekten av trening, men her er det uenigheter om påvirkningen er positiv eller negativ. Det er som kjent en del bivirkninger ved bruk av medikamenter, mens fysisk aktivitet under normale og kontrollerte forhold er nærmest bivirkningsfritt. En burde derfor vie mer ressurser for å få klarhet i fysisk aktivitet sin rolle som et behandlingstiltak, og med det redusere den aktuelle «prøve og feile» prosessen som er i dag.

Resultatene fra forskningsartiklene som er valgt til denne oppgaven spriker noe, men funnene som blir gjort gir likevel positive tilbakemeldinger på mine hypoteser. Det er imidlertid behov for ytterligere forskning ettersom det er mange variabler fra datamaterialet som gjør det vanskelig å dra en konkret slutning.

7.0 Litteraturliste

- Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Moore, K. A., Craighead, W. E., Herman, S., Kharti, P., ... Krishnan, K. R. (1999). Effects of Exercise Training on Older Patients With Major Depression. *Arch Intern Med*, *159*, 2349-2356.
doi: 10.1001/archinte.159.19.2349
- Bremnes, A. M. J., Martinussen, M., Laholt, H., Bania, E. V. & Kvernmo, S. (2011). Positiv sammenheng mellom psykisk helse og fysisk aktivitet blant ungdom i videregående skole. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, *Vol 48 (4)*, 332-338. Hentet fra: <https://psykologtidsskriftet.no/fagartikkel/2011/04/positiv-sammenheng-mellom-psykisk-helse-og-fysisk-aktivitet-blant-ungdom-i>
- Chaddock, L., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Kim, J. S., Voss, M. W., Vanpatter, M., ... Kramer, A. F. (2010). A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Res*, *1358*, 172-183.
doi: 10.1016/j.brainres.2010.08.049
- Dalland, O. (2012). *Metode og oppgaveskriving for studenter* (5. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Dalland, O. (2017). *Metode og oppgaveskriving*. (6.utg.). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A. & Pandey, G. N. (2003). Altered Gene Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Receptor Tyrosine Kinase B in Postmortem Brain of Suicide Subjects. *Archives of General Psychiatry*, *60(8)*, 804-815.
doi: 10.1001/archpsyc.60.8.804
- Engvig, A. (2020). *Demensbrems*. Oslo: Cappelen Damm AS.

Erickson, K. I., Miller, D. L. & Roecklein K. A. (2012). The Aging Hippocampus: Interactions between Exercise, Depression, and BDNF. *The Neuroscientist*, 18(1), 82-97.

doi: 10.1177/1073858410397054

Folkehelseinstituttet. (2017, 29. september). Fysisk aktivitet i Noreg. Hentet fra:

<https://www.fhi.no/nettpub/hin/levevaner/fysisk-aktivitet/>

Hansen, A. (2018). *Bli hjernesterk: tren deg lykkelig og smart*. Oslo: Cappelen Damm AS.

Hashimoto, K., Shimizu, E. & Iyo, M. (2004) Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews* 45, 104-114.

doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.02.003

Helsedirektoratet. (2009). *Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten*. IS-1561.

https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/voksne-med-depresjon/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf/_attachment/inline/ed0d2ef2-da11-4c4e-9423-58e1b6ddc4d9:961cda6577d48345aa0d6fe9642b6b6acc2a6506/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf

Helsedirektoratet. (2019, 29. april). Fysisk aktivitet for voksne og eldre. Hentet fra:

<https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/fysisk-aktivitet-for-barn-unge-voksne-eldre-og-gravide/fysisk-aktivitet-for-voksne-og-eldre#voksne-og-eldre-bor-vaere-fysisk-aktive-i-minst-150-minutter-med-moderat-intensitet-eller-75-minutter-med-hoy-intensitet-per-uke-begrunnelse>

Hjelle, O. P. (2019). *Sterk hjerne med aktiv kropp*. Oslo: Kagge Forlag AS.

Kerling, A., Kück, M., Tegtbur, U., Grams, L., Weber-Spickschen, S., Hanke, A., ...

Kahl, K. G. (2017). Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 215, 152-155.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.034>

Krogh, J., Rostrup, E., Thomsen, C., Elfving, B., Videbech, P. & Nordentoft, M. (2014). The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression—A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 165, 24-30.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.041>

Lang, U. E., Hellweg, R. & Gallinat, J. (2004). BDNF Serum Concentrations in Healthy Volunteers are Associated with Depression-Related Personality Traits.

Neuropsychopharmacology, 29(4), 795-798.

doi: 10.1038/sj.npp.1300382

Mammen, G. & Faulkner, G. (2013). Physical Activity and the Prevention of Depression: A Systematic Review of Prospective Studies. *American Journal of Preventive Medicine*, 45(5), 649-657.

<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.08.001>

Meyer, J. D., Koltyn, K. F., Stegner, A. J., Kim, J. S. & Cook, D. B. (2016). Relationships between serum BDNF and the antidepressant effect of acute exercise in depressed women. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 286-294.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.09.022>

Nagata, S., McCormick, B. P. & Austin, D. R. (2020). Physical Activity as Treatment for Depression in Recreation Therapy. *Therapeutic Recreation Journal*, 54, 77-91.

<https://doi.org/10.18666/TRJ-2020-V54-I1-9745>

Nerhus, K. A., Anderssen, S. A., Lerkelund, H. E. & Kolle, E. (2011). Sentrale begreper relatert til fysisk aktivitet: Forslag til bruk og forståelse. *Norsk Epidemiologi*, 20(2), 149-152.

<https://doi.org/10.5324/nje.v20i2.1335>

Norsk helseinformatikk. (2019, 22. februar). Forekomst av depresjon. Hentet fra:

<https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/depresjon/depresjon-forekomst/>

Norsk Psykologforening. Hva er depresjon? Hentet fra:

<https://www.psykologforeningen.no/publikum/informasjonsvideoer/videoer-om-psykiske-lidelser/hva-er-depresjon>

Parker, A. G., Hetrick, S. E., Jorm, A. F., Mackinnon, A. J., McGorry, P. D., Yung, A. R., ... & Purcell, R. (2016). The effectiveness of simple psychological and physical activity interventions for high prevalence mental health problems in young people: A factorial randomised controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 196, 200-209.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.043>

Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., ... & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *The National Academy of Sciences of the USA*, 104(13), 5638- 5643.

doi: 10.1073/pnas.0611721104

Phillips, C. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plasticity*, 17, 1-17.

<https://doi.org/10.1155/2017/7260130>

Reinar, L. M. & Jamtvedt, G. (2019). Hvordan skrive en systematisk oversikt. *Sykepleien forskning*, 9(3), 238-246.

<http://doi.org/10.4220/sykepleief.2010.0121>

Sartori, C. R., Vieira, A. S., Ferrari, E. M., Langone, F., Tongiorgi, E. & Parada, C. A. (2011). The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience*, 180, 9-18.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.055>

Schuch, F. B., Deslandes, A. C., Stubbs, B., Gosmann, N. P., Silva, C. T. B. & Fleck, M. P. A. (2016). Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61, 1-11.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.012>

Toups, M. S. P., Greer, T. L., Kurian, B. T., Grannemann, B. D., Carmody, T. J., Huebringer, 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.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.05.002>

8.0 Vedlegg

8.1 Tverrfaglig databasesøk

Søkekombinasjon	Kriterier	Database	Antall treff	Totalt antall treff
(physical activity OR exercise) AND (depression) AND (brain)	-fagfellevurdert (peer reviewed) -Publiseringsdato; etter år 2010 -engelsk -Full tekst -Clinical trial, RCT eller academic journals -Humans (i de databasene som tillot det)	PubMed SPORTDiscus PubPsych	(114) (35) (165)	(314)

8.2 Årsaker for eksklusjon

Grunn for eksklusjon	Antall artikler
Studiet fokuserte på andre mentale lidelser enn depresjon	116
Studiet omhandlet søvn	32
Studiet fokuserte på kosthold	19
Studiet fokuserte på kognisjon	53
Populærvitenskapelig tidsskrift eller review studier	11
Intervensjonen inkluderte ingen form for fysisk aktivitet	26
Studiet handlet om rehabilitering etter skade.	104
Studien var ikke på engelsk	4
Studiet undersøkte ikke mennesker	23

Flere av artiklene ble ekskludert av mer enn én årsak, og har blitt oppført to eller flere ganger.