

# Fysisk aktivitets betydning for personer med angst og depression

Litteraturgennemgang med fokus på hvordan  
fysisk aktivitet bidrager til reducere af symptomer  
og øget mestring

Julie Ellegaard Ibáñez Román  
Andrea Huber Jezek  
Sebrina Maj-Britt Hansen  
Sofie Rossen Møller  
Christina Bjørk Petersen

## **Fysisk aktivitets betydning for angst og depression**

Litteratursammenfatning med fokus på om hvordan fysisk aktivitet bidrager til reducere af symptomer og øget mestring

Julie Ellegaard Ibáñez Román  
Andrea Huber Jezek  
Sebrina Maj-Britt Hansen  
Sofie Rossen Møller  
Christina Bjørk Petersen

Copyright © 2021  
Statens Institut for Folkesundhed,  
Syddansk Universitet

Intern review: Mette Toftager

Uddrag, herunder figurer og tabeller,  
er tilladt mod tydelig gengivelse.

Elektronisk udgave: ISBN 978-87-7899-558-2

Statens Institut for Folkesundhed  
Studivstræde 6  
1455 København K  
[www.sdu.dk/sif](http://www.sdu.dk/sif)

Rapporten er udarbejdet af Statens Institut for Folkesundhed med midler fra Sundhedsstyrelsen

Rapporten kan downloades fra [www.sdu.dk/sif](http://www.sdu.dk/sif)

# Forord

Omkring halvdelen af befolkningen vil i løbet af livet få en psykisk lidelse. Behandling af depression og angst sigter mod at bedre humør, livskvalitet, evne til at arbejde og mestring af hverdagsaktiviteter. De seneste år er der kommet et øget fokus på, at fysisk aktivitet kan hjælpe på de depressive symptomer i kombination med anden behandling, men man ved endnu ikke med sikkerhed, hvorfor og hvordan fysisk aktivitet kan reducere symptomer på depression og angst.

Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, har efter oplæg fra Sundhedsstyrelsen udarbejdet en systematisk litteraturgennemgang af reviews (umbrella review) over den eksisterende viden om hvilke virkningsmekanismer, der kan forklare effekten på symptomer og mestring blandt personer diagnosticeret med angst og depression.

Rapporten inkluderer litteratur offentliggjort til og med februar 2021. I denne rapport klarlægges patofysiologiske, fysiologiske og psykologiske faktorer i en fælles forståelsesmodel af virkningsmekanismerne for sammenhængen mellem fysisk aktivitet og reducere og mestring af angst og depressionssymptomer.

En øget forståelse af potentielle virkningsmekanismer kan fremme anvendelse af fysisk aktivitet som et redskab og en handlemulighed for personer med angst eller depression til at opnå øget hverdagsmestring og reducere af symptomer i hverdagen og i sygehusvæsenets behandling af borgere med angst eller depression.

Rapporten henvender sig til forskere, beslutningstagere og praktikere samt andre med interesse for fysisk aktivitet som behandling af psykiske lidelser.

Det systematiske review er gennemført for Sundhedsstyrelsen af en projektgruppe ved Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. Rapporten er udarbejdet af videnskabelig assistent Julie Ellegaard Ibáñez Román, videnskabelig assistent Andrea Huber Jezek, videnskabelig assistent Sofie Rossen Møller, forskningsbibliotekar Sebrina Maj-Britt Hansen og lektor Christina Bjørk Petersen. Vi takker forsker Mette Toftager, seniorforsker Susan Andersen, forskningsbibliotekar Merete Marbjerg og praktikant Nikolaj Vang Nielsen for fagligt bidrag til rapporten. Yderligere tak til professor Bente Klarlund Pedersen, professor Julie Midtgaard, lektor Jim Toft og fysioterapeut Ruben Fjord Bredholt, som har hjulpet os med at identificere potentielle virkningsmekanismer.



Morten Klöcker Grønbæk  
Direktør  
Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet

# Indhold

<b>Ordforklaring</b> .....	<b>5</b>
<b>Læsevejledning</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Sammenfatning</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Formål</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Baggrund</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Metode</b> .....	<b>17</b>
4.1 Umbrella review .....	17
4.2 Programteori .....	18
4.3 Litteratursøgning .....	21
4.4 Inklusions- og eksklusionskriterier .....	22
4.5 Litteraturgennemgang.....	23
4.6 Dataudtræk.....	23
4.7 Kvalitetsvurdering .....	24
<b>5. Resultater</b> .....	<b>26</b>
5.1 Søgeprocessen .....	27
5.2 Karakteristik af inkluderede reviews .....	28
5.3 Depression .....	31
5.3.1 Patofysiologiske mekanismer .....	32
5.3.2 Fysiologiske mekanismer .....	40
5.3.3 Psykologiske mekanismer .....	41
5.4 Angst .....	45
5.4.1 Patofysiologiske mekanismer .....	46
5.4.2 Fysiologiske mekanismer .....	47
5.4.3 Psykologiske mekanismer .....	48
<b>6. Diskussion af resultater</b> .....	<b>50</b>
6.1 Metodiske styrker og svagheder .....	56
6.2 Videnshuller .....	59
<b>7. Konklusion</b> .....	<b>61</b>
<b>Summary</b> .....	<b>62</b>
<b>Referencer</b> .....	<b>65</b>
<b>Bilag</b> .....	<b>72</b>

# Ordforklaring

**Adfærdsaktivering:** En psykoteraeutisk behandlingsmetode ved depression. Indebærer bl.a. strukturering og skemalægning af positive aktiviteter og målrettet udførelse af disse aktiviteter som alternativ til ellers depressiv adfærd (1).

**Aerob fysisk aktivitet:** Gentagne rytmiske bevægelser af kroppens store muskelgrupper, der kan fortsættes over længere tid (for eksempel løb eller cykling). Energien som kroppen bruger til udførelsen af aktiviteten genereres ved brug af ilt. Også kaldet kredsløbstræning eller konditionstræning (2).

**Anaerob fysisk aktivitet:** En eksplosiv aktivitet af kort varighed, hvor kroppen genererer energi til udførelsen af aktivitet uden forbrug af ilt (for eksempel tung styrketræning eller sprint) (2).

**Angstsensitivitet:** Er knyttet til oplevelsen af de kropslige reaktioner, der mærkes i forbindelse med angst, hvor oplevelsen af angst forstærkes grundet en opfattelse af, at de kropslige fornemmelser kan have skadelige eller negative konsekvenser (fx frygt for at dø eller frygt for, hvad andre tænker om én) (3).

**BDNF:** En vækstoffaktor, som findes i hjernen på pattedyr, der har en vigtig rolle i forhold til overlevelse og vækst af hjerneceller. Særlig vigtig for hippocampusvækst (4).

**Eksponeringsterapi:** En behandlingsform i forbindelse med angst, hvor man gentagne gange konfronteres med de situationer, der typisk fremkalder et angstanfald og gennem gradvis tilvæning mindsker angstsymptomerne i disse situationer.

**Fysisk form:** Forstås som et bredt begreb, der både dækker over kondition (kardiorespiratorisk fitness), styrke og fedtprocent (5).

**Grå litteratur:** Litteratur, der ikke er publiceret i et tidsskrift eller ved et forlag.

**Hippocampusvækst:** Hippocampus er et område af hjernen, der spiller en vigtig rolle for hukommelse og læring. Hippocampus har vist sig at være sårbar for længerevarende stresspåvirkning, hvor hippocampus bliver mindre. Disse forandringer er reversible, hvilket betyder, at hippocampus kan vokse igen (6, 7).

**HPA-aksen:** Regulerer kroppens hormonelle reaktion på stress gennem en kædereaktion, hvor aktivering af hypothalamus (hjerneområde), hypofysen (hormonproducerende kirtel) og binyren (hormonproducerende kirtel) resulterer i udskillelse af kortisol fra binyrebarken (8).

**Immunologiske faktorer:** Beskriver faktorer i immunsystemet, der giver anledning til inflammation. Immunsystemet kan reagere med inflammation ved infektion med bakterier og virus, eller når

man kommer til skade, men kan også forekomme uden. Øget inflammation kan for eksempel ses ved depression og stress og er blevet foreslået som en mulig udløsende faktor for depression (9).

**Interventionsstudier:** Studier, der gennemfører en indsats og undersøger effekten af denne. Højest i kvalitet er det randomiserede kontrollerede interventionsstudie (RCT-studie), hvor deltagerne fordeles tilfældigt i en indsats- og kontrolgruppe, hvilket reducerer muligheden for bias.

**Katekolaminer:** Fælles betegnelse for organiske forbindelser, der består af en aminogruppe og en katekolgruppe. Dækker blandt andet over hormoner og signalstoffer såsom adrenalin, noradrenalin og dopamin, der spiller en rolle i kroppens stress-respons.

**Mani:** Beskriver den sindstilstand, der forekommer ved bipolar lidelse, hvor der ses ændret sindstemning i form af sygelig opstemthed, øget energiniveau og selvtillid. Ved bipolar lidelse har man maniske og depressive episoder – tidligere kaldt mani-depressiv lidelse.

**Mestring/Sygdomsmestring:** Beskriver i denne publikation, hvordan livet med en sygdom håndteres og tolereres. Beskrives også ofte med det engelske term *coping* (10).

**Metaanalyser:** En analyse af tidligere empiriske undersøgelser af et fænomen eller et afgrænset emnefelt. Anvender bestemte statistiske metoder til at akkumulere kvantitative data i form af resultaterne fra flere videnskabelige studier (11).

**Monoaminer:** Henviser her til signalstoffer i hjernen såsom dopamin og serotonin, der sættes i forbindelse med oplevet glæde (12).

**Narrative reviews:** Sammenfatter den overordnede viden inden for et forskningsområde. Kan trække på både reviews og primærstudier og kan være løst afgrænset i forhold til population. Der findes ingen eksplicite krav til systematik eller gennemsigtighed i søgeprocessen. Derfor er narrative reviews ofte selektive og udlægger ikke nødvendigvis, hvordan reviewet metodisk er gennemført (11).

**Oxidativ stress:** En tilstand hvor der er dannet for mange frie radikaler i kroppen. Frie radikaler er kemisk ustabile og kan gå i forbindelse med strukturer i kroppens celler og skade disse (13).

**Patofysiologi:** Viden om de fysiologiske ændringer, der forekommer i kroppen i forbindelse med sygdom.

**Primærstudier:** De originale studier, hvor man har undersøgt et emnefelt ved brug af indsamlet data. Primærstuer kan være interventionsstudier, kvasi-eksperimentelle studier, epidemiologiske studier eller kvalitative studier.

**Prækliniske studier:** Refererer til studier foretaget på laboratoriedyr, typisk mus eller rotter.

**Reviews:** En sammenfatning af litteratur. Dækker over en række reviewformer, herunder systematiske reviews, metaanalyser, narrative reviews, scoping reviews og integrative reviews.

**Self-efficacy:** Henviser til individets tro på egen formåen. Tro på egen formåen og evner vil øge evnen til at føre handlinger ud i livet (14).

**Systematiske reviews:** Søger at identificere alle relevante primærstudier, der omhandler en given problemstilling. Tilsigter en systematisk velafgrænset søgning, kvalitetsvurdering og syntese af evidens. Ofte med udgangspunkt i retningslinjer for udarbejdelse af systematiske reviews (15).

**Umbrella review:** Sammenfatning af flere reviews inden for det samme emnefelt ved brug af en gennemsigtig, systematisk søgning og kvalitetsvurdering (16).

**Vækstfaktorer i hjernen:** Disse faktorer spiller en rolle i hjernens plasticitet ved at regulere vækst, reparation og overlevelse af hjernens nerveceller (17).

# Læsevejledning

Denne rapport præsenterer resultaterne fra en litteraturgennemgang af faktorer, der kan forklare, hvordan fysisk aktivitet kan reducere symptomer og fremme mestring blandt personer med angst og depression. Disse faktorer kaldes også mekanismer eller virkningsmekanismer.

Rapporten består af syv kapitler. Indledningsvis findes en sammenfatning af litteraturgennemgangens primære fund (kapitel 1). Derefter præsenteres litteraturgennemgangens formål og forskningsspørgsmål (kapitel 2), fulgt af en beskrivelse af baggrund og rationale for at afdække, hvordan fysisk aktivitet kan virke symptomreducerende og øge mestring (kapitel 3). Efterfølgende findes en gennemgang metoden, hvor studiedesignet for litteraturgennemgangen beskrives, og der redegøres for metoden for søgning, gennemgang af litteratur og dataudtræk (kapitel 4). Dernæst gennemgås resultaterne af litteraturgennemgangen, hvor den identificerede litteratur er inddelt under tre overordnede emnefeltter: patofysiologiske mekanismer, fysiologiske mekanismer og psykologiske mekanismer. For henholdsvis depression og angst fremlægges et overblik over generelle fund samt en kortlægning af litteraturtyngden og -kvaliteten inden for hver af disse overordnede mekanismer, fulgt af en dybdegående beskrivelse samt kort opsummering af litteratur inden for specifikke patofysiologiske, fysiologiske og psykologiske mekanismer identificeret ved depression, og derefter en dybdegående beskrivelse og opsummering af litteratur omkring specifikke mekanismer identificeret ved angst (kapitel 5). Efterfølgende diskuteres rapportens centrale fund, kontekstens betydning i relation til rapportens resultater, metodiske problemstillinger og videnshuller inden for forskningsområdet (kapitel 6). Dette er fulgt af en konklusion, der præsenterer litteraturgennemgangens primære fund (kapitel 7).

Litteraturgennemgangen er udført som et umbrella review, der er en sammenskrivning af viden fra andre litteraturgennemgange. Derfor reflekterer rapportens fund kun den viden, der tidligere er blevet samlet i en litteraturgennemgang.

Resultaterne præsenteres separat for depression og angst og beskrives hovedsageligt i tekst. Derudover findes to figurer (programteorier) for henholdsvis depression og angst, som illustrerer antagelserne omkring en lineær årsagssammenhæng fra fysisk aktivitet til de identificerede virkningsmekanismer og efterfølgende symptomreducering og sygdomsmestring. Tabeller, der redegør for dataudtrækket og kvalitetsvurderingen af litteraturen, findes som bilag.

# 1. Sammenfatning

Det er veldokumenteret, at fysisk aktivitet forebygger psykiske lidelser som angst og depression. Forskning peger endvidere på, at fysisk aktivitet kan reducere depressions- og angstsymptomer. Virkningsmekanismerne er dog uklare. Formålet med denne litteraturgennemgang er at bidrage med viden om, hvordan fysisk aktivitet kan reducere symptomer og øge mestring blandt personer diagnosticeret med depression og angst.

I denne litteraturgennemgang er inkluderet 26 review-artikler, hvoraf fem af er systematiske reviews og 21 narrative reviews. De inkluderede reviews er identificeret via søgning på relevante databaser. Søgningen blev udført den 18. februar 2021 uden bagudgående tidsbegrænsning.

Her følger hovedresultaterne fra litteraturgennemgangen:

Der eksisterer en del hypoteser, som kan forklare betydningen af fysisk aktivitet på symptomreduktion og mestring blandt personer med angst og depression. De fleste er endnu ikke fuldt klarlagte. Virkningsmekanismerne kan opdeles i tre kategorier: 1) patofysiologiske mekanismer, 2) fysiologiske mekanismer, og 3) psykologiske mekanismer. Nedenfor følger en sammenfatning af litteraturen, som har undersøgt såvel effekten af fysisk aktivitet på forskellige faktorer relateret til symptomreduktion og øget mestring. Størstedelen af de inkluderede reviews er lavet blandt personer med depression, og der er en overvægt af litteratur om patofysiologiske mekanismer.

## Patofysiologiske mekanismer

Samlet set peger litteraturgennemgangen på følgende patofysiologiske faktorer som mulige forklaringer på, at fysisk aktivitet reducerer symptomer blandt personer med angst eller depression: strukturelle ændringer i hjernen (BDNF), immunologiske faktorer og nedregulering af HPA-aksen.

De mest velundersøgte mekanismer er, at træning kan virke gennem øgning af hippocampusvolumen og BDNF eller reduktion i oxidativ stress og påvirkning af immunologiske faktorer. Viden hviler imidlertid på et spinkelt og inkonsistent empirisk grundlag. For både BDNF og immunologiske faktorer er resultaterne inkonsistente, og kun få reviews har undersøgt hippocampusvækst og oxidativ stress blandt personer med depression.

I samtlige identificerede reviews i litteraturgennemgangen fremsættes hypoteser om, at fysisk aktivitet medfører en øgning af monoaminer samt nedregulering af HPA-aksen, således at dette kan bidrage til reduktion af symptomer. Også her findes der begrænset videnskabeligt belæg, idet kun få primærstudier i de inkluderede reviews har eftervist virkningen af disse mekanismer blandt personer med depression. De få studier viser, at træning over længere tid ikke ser ud til at påvirke niveauet af monoaminer, men muligvis kan nedregulere aktivitet i HPA-aksen.

Der er beskeden viden om patofysiologiske virkningsmekanismer ved fysisk aktivitet og deres betydning for reduktion af angstsymptomer. I litteraturgennemgangen er identificeret enkelte reviews med primærstudier, som antyder, at fysisk aktivitet og træning kan virke ved at hæve niveauet af BDNF eller ved at nedregulere aktivitet i HPA-aksen, og at denne nedregulering hænger sammen med reduktion i angstsymptomer.

## Fysiologiske mekanismer

Baseret på litteraturgennemgangen betragtes søvn og fysisk form som de mest sandsynlige fysiologiske faktorer, som kan forklare, hvorfor og hvordan fysisk aktivitet kan reducere angst og depressionssymptomer og øge mestring. Søvnforstyrrelser og søvnproblemer er en del af symptombilledet for personer med angst og depression. Således kan søvnproblemer både betragtes som en del af en depressiv tilstand, men det kan også betragtes som en faktor, der kan påvirke depressionssymptomer. Et af de inkluderede reviews peger på, at fysisk aktivitet kan reducere symptomer på angst og depression blandt personer diagnosticeret med PTSD ved at forbedre søvnkvalitet. Det indikeres således, at fysisk aktivitet kan forbedre søvnkvalitet og medføre lavere niveauer af depressive symptomer sammenlignet med fysisk inaktivitet.

Endvidere peger reviewet i litteraturgennemgangen på bedring af fysisk form som en del af forklaringen på, at fysisk aktivitet kan reducere depressionssymptomer. Fysisk form dækker bl.a. over kondition, muskelstyrke og muskelmasse. Der findes imidlertid begrænset belæg for denne sammenhæng, idet den eksisterende viden ikke kan underbygge, at forbedringer i fysisk form medfører reduktion af depressionssymptomer.

## Psykologiske mekanismer

Litteraturgennemgangen viser, at følgende psykologiske mekanismer kan forklare, hvorfor fysisk aktivitet kan reducere symptomer og øge mestring blandt personer med depression: self-efficacy, adfærdsaktivering, selvværd og fysisk selvopfattelse. Litteraturen vedrørende angst er mere sparsom, hvor angstsensitivitet er eneste sandsynliggjorte mekanisme i de inkluderede reviews.

Self-efficacy (troen på egne evner) er den mest fremtrædende psykologiske virkningsmekanisme i litteraturgennemgangen. På trods af manglende forskning på området peger teoretisk og empirisk viden på, at self-efficacy udgør en betydelig del af sammenhængen mellem fysisk aktivitet og oplevelsen af depressionssymptomer. Ved at fremme self-efficacy i forbindelse med fysisk aktivitet er det muligt at opnå bedre sygdomsmestring i form af handleevne. Yderligere sandsynliggøres selvværd og fysisk selvopfattelse i flere narrative reviews som mulige forklaringer på, hvordan personer med depression kan opnå øget mestring eller symptomreduktion.

Endvidere peger litteraturgennemgangen på, at fysisk aktivitet kan virke gennem adfærdsaktivering (ændre patientens adfærdsmønstre) og herigennem reducere symptomer på depression. Adfærdsaktivering er generelt en veldokumenteret terapiform, men den forskningsbaserede viden om fysisk aktivitet som adfærdsaktivering er endnu begrænset og uklar.

Blandt personer med angst peger litteraturgennemgangen på reduceret angstsensitivitet som en potentiel forklaring på den symptomreducerende virkning af fysisk aktivitet blandt personer med angst. Det gennemgående rationale, som præsenteres i enkelte reviews, er at man gennem træning opnår kropslige reaktioner, som ligner dem, der opleves ved et angstanfald. Derfor tolereres disse symptomer bedre, når de opstår i forbindelse med angst. Der er imidlertid meget beskednen viden om de fysiologiske mekanismes betydning for angstsymptomer.

## **Andre relevante mekanismer**

Til trods for at sociale og kontekstuelle faktorer må forventes at bidrage til forklaringen om, hvorfor fysisk aktivitet reducerer symptomer og øger mestring blandt personer med angst og depression, er der i litteraturgennemgange ikke identificeret viden, som kan underbygge disse mekanismer. Det er i imidlertid vigtigt at bemærke, at ikke-identificerede faktorer ikke er ensbetydende med, at de ikke eksisterer. Det skal ses som et udtryk for, hvad der findes belæg for i litteraturen. Således vil forskningsområder, som er nye eller under etablering, ikke være inkluderet i litteraturgennemgangen, da denne bygger på litteratursammenfatninger (reviews), som samler eksisterende primærlitteratur.

## **Hvordan fysisk aktivitet kan bidrage til symptomlindring og øget mestring blandt personer med angst og depression**

Denne litteraturgennemgang bidrager til en samlet teoretisk forståelse af, *hvordan* og *hvorfor* fysisk aktivitet kan virke symptomreducerende på og øge mestring af henholdsvis angst og depression. Fysisk aktivitet forventes at kunne påvirke forskellige patofysiologiske, fysiologiske og psykologiske mekanismer. Der foreligger mest viden om de patofysiologiske mekanismer, hvor faktorer som BDNF, HPA-aksen og immunologiske faktorer er de mest fremhævede potentielle virkningsmekanismer. Blandt de fysiologiske virkningsmekanismer er forbedret søvn den mest fremherskende hypotese. Endeligt foreslås en række psykologiske mekanismer, hvoraf self-efficacy fremhæves af flere som en mekanisme, hvorigennem fysisk aktivitet kan øge mestring og reducere symptomer.

Grundet inkonsistente resultater, kvaliteten og det begrænsede antal af inkluderede reviews, der har undersøgt mekanismerne blandt personer med angst og depression, kan ingen af de potentielle mekanismer hverken be- eller afkræftes på baggrund af den identificerede litteratur. Fysisk aktivitet må forventes at virke gennem et samspil af forskellige faktorer. Sammenhængen mellem fysisk aktivitet og angst og depressionssymptomer skyldes formentlig en kombination af virkningsmekanismer, der direkte påvirker forekomsten af symptomer, og faktorer, som medfører øget mestring af sygdommen. Litteraturen om virkningsmekanismer peger tilsammen på, at fysisk aktivitet kan medføre patofysiologiske, fysiologiske og psykologiske ændringer, som kan føre til større velvære og dermed være en måde at mestre symptomer på. Der er brug for mere forskning på området for at afdække, *hvordan* fysisk aktivitet kan reducere symptomer og øge mestring ved angst og depression og for at identificere de primære virkningsmekanismer i denne sammenhæng. Dette ville kunne tydeliggøre, hvordan og hvorfor fysisk aktivitet kan anvendes som en mestringsstrategi med henblik på at opnå symptomreducering.

## 2. Formål

Rapporten har til formål at indsamle og gennemgå relevant forskningslitteratur med henblik på at afdække og opsummere viden om, hvordan fysisk aktivitet bidrager til at reducere symptomer og øger mestring blandt personer diagnosticeret med depression og angst.

### Forskningsspørgsmål

Ud fra en systematisk litteraturgennemgang belyses følgende forskningsspørgsmål:

Hvordan kan fysisk aktivitet bidrage til at reducere symptomer og øge mestring blandt personer diagnosticeret med depression og angst?

Mere specifikt afdækker den systematiske litteraturgennemgang mulige patofysiologiske, fysiologiske, psykologiske og sociale virkningsmekanismer, der kan forklare, hvordan fysisk aktivitet kan bidrage til symptomreducing eller øge mestring blandt personer med depression og angst.

## 3. Baggrund

Det er veldokumenteret, at regelmæssig fysisk aktivitet forebygger tidlig død og en række lidelser og risikotilstande, herunder blandt andet hjertekarsygdomme, type 2-diabetes, metabolisk syndrom og tyktarmskræft (18). Effekten af fysisk aktivitet omfatter bl.a. øget hjerte- og kredsløbskapacitet, øget muskelstyrke og forbedret stofskifte (18). Fysisk aktivitet gavner ikke kun kroppens funktionalitet, men er også relateret til mentale og kognitive faktorer, herunder forbedret humør og hukommelsesevner (18). Adskillige epidemiologiske undersøgelser har vist, at risikoen for at udvikle depressive symptomer er mellem 25 og 40 procent lavere blandt personer, der er fysisk aktive, sammenlignet med dem, der er inaktive (19, 20). En metaanalyse fra 2018 har vist, at personer med et højt fysisk aktivitetsniveau har 17 % lavere risiko for at blive ramt af depression sammenlignet med personer med lavt fysisk aktivitetsniveau (21). Ligeledes har studier vist, at personer, der har et højt fysisk aktivitetsniveau, har omkring 25 % mindre risiko for at blive ramt af en angstlidelse (22). Således er der god evidens for, at fysisk aktivitet kan forebygge udviklingen af psykiske lidelser som angst og depression.

Psykiske lidelser udgør en af de største sygdomsbyrder på verdensplan (23). Personer med alvorlige psykiske lidelser dør henholdsvis 20 og 15 år tidligere end personer uden psykisk sygdom (24). Desuden tilkendes næsten halvdelen med en psykisk lidelse i Danmark førtidspension, og langt størstedelen af dem har ikke-psykotiske lidelser som fx angst og depression (25).

De seneste tal fra Den Nationale Sundhedsprofil i 2017 viser, at godt 120.000 voksne danskere har en angst- eller belastningsdiagnose, og hvert år registreres mere end 16.000 nye tilfælde af angst og 11.000 nye tilfælde af depression (26, 27). Det estimeres, at der er omkring 40-60 % risiko for at opleve endnu en depressiv episode efter den første depressive episode, og risikoen stiger med antallet af episoder (28, 29). Den høje forekomst er forbundet med betydelige folkesundhedsmæssige og samfundsøkonomiske konsekvenser. Ser man specifikt på depression og angst anslås en årlig udgift på 1.220 mio. kr. i behandling og pleje og 3.110 mio. kr. grundet tabt produktion, mens det vurderes, at angst hvert år koster 950 mio. kr. i behandling og pleje og 8.610 mio. kr. på grund af tabt produktion (26).

Der er således behov for et fokus på, hvordan behandling kan tilrettelægges, så det hjælper personer med angst og depression til øget hverdagsmestring og symptomreducering i et ønske om på sigt at forebygge tilbagefald, øge livskvalitet, reducere risikoen for udvikling af en kronisk tilstand samt minimere psykologiske og sociale konsekvenser og bevare tilknytningen til arbejdsmarkedet.

En depression kan klassificeres som let, moderat eller svær. Overordnet set gælder, at depression er kendetegnet ved ændringer i tankemønstret (negative tanker om sig selv, andre mennesker og om fremtiden; i værste fald selvmordstanker), følelser (tristhed og modløshed), kropsfunktioner (forstyrret søvnmønster og appetit samt lavt energiniveau) og adfærd (tilbagetrækning og inaktivitet) (30).

Angstlidelser er kendetegnet ved oplevelsen af ængstelse eller frygt og kommer ofte til udtryk i fysiske symptomer som hjertebanken, rastløshed, åndedrætsbesvær og spændinger i kroppen. Symptomerne kan være knyttet til en bestemt situation, der opleves som værende farefuld eller opstå uden nogen åbenlys årsag (30). Personer med angst vil ofte udvikle undgåelsesadfærd, hvor bestemte situationer, der har udløst anfald, undgås, hvilket kan være svært begrænsende for normal deltagelse i hverdagen. Overordnet set inddeles angstlidelser i fobisk angst (agorafobi, social fobi, enkeltfobier), panikangst, generaliseret angsttilstand, PTSD (Post Traumatic Stress Disorder) og OCD (Obsessive Compulsive Disorder)<sup>1</sup> (30).

## Behandling af angst og depression

Oftest behandles angst og depression medicinsk, gennem kognitiv terapi, interpersonel terapi eller en kombination af disse (31). I svære tilfælde anvendes også lægemidler i kombination med anti-psykoterika og elektrochokbehandling. I behandlingen af angst og depression udgør kompleksiteten ved symptomerne en stor udfordring. Valget af behandling afhænger af flere forhold, herunder varighed og sværhedsgrad af sygdommen, tidligere erfaringer med behandling samt personlige ressourcer og præferencer.

En del af behandlingen handler også om at understøtte mulighederne for at kunne mestre livet med angst og/eller depression. Mestring handler om at håndtere, tolerere og tilpasse sig udfordringer og svære situationer, hvor man oplever ubehag eller begrænsninger grundet sygdoms karakteristika. Mulighederne for at mestre sygdom kan blandt andet understøttes ved at styrke viden om og kompetencer til egen omsorg. Der findes forskellige mestringsstrategier, som har indflydelse på, hvor belastende livet med sygdom opleves. Mestringsstrategier kan være orienteret mod at løse en konkret problemstilling eller på at håndtere følelser, og således indebærer mestringsstrategier et samspil mellem konkrete handlinger, tanker og følelser (10). Eksempelvis kan fysisk aktivitet ses som en mestringsstrategi (handling) ved at fungere som en umiddelbar distraktion fra tankemylder og bekymringer (32) eller som en langsigtet og kontinuerlig strategi med målet om at opnå en positiv effekt af fysisk aktivitet, såsom bedre søvn (33). Således kan fysisk aktivitet fungere både symptomreducerende (reducere søvnproblemer) og som sygdomsmestring ved at være en måde at håndtere svære sygdomsspecifikke situationer på (fx ved at give øget tro på, at man kan finde ro, afslapning og søvn).

## Betydningen af fysisk aktivitet for depression og angst

Fysisk aktivitet defineres ofte som enhver kropslig bevægelse af skeletmusklerne, der kræver energiforbrug (34). Træning er en underkategori af fysisk aktivitet og beskriver aktiviteter, der er planlagte og strukturerede med det formål at forbedre fysisk form eller øge sundhed (Caspersen et al., 1985). Forskellige dimensioner af fysisk aktivitet og bevægelse kan have forskellig betydning for helbred og trivsel. Den helbredsmæssige effekt af fysisk aktivitet kan således afhænge af intensitet (hvor hårdt er det?), frekvens (hvor ofte er det, eller hvor mange aktiviteter er der i en given periode?),

---

<sup>1</sup> Præget af tilbagevendende tvangstanker og/eller tvangshandlinger.

varighed (hvor længe varer aktiviteten?), type (hvilken aktivitetsform eller idrætsgren?) og domæne (hvor foregår det? I hvilken fysisk og social kontekst?).

Både aerob og anaerob træning har vist sig at have effekt på depressionssymptomer (35), men det er stadig uklart, om der er en forskel på typen af fysisk aktivitet. En anden dimension er intensiteten. Denne er blandt andet blevet undersøgt i et studie af Dunn et al, som har fundet, at aerob træning med moderat intensitet har en større effekt på depressionssymptomer end træning med lav intensitet (36). I et Cochrane-review fra 2013 er konklusionen dog, at der ikke foreligger dokumenteret forskel på behandlingseffekten afhængigt af intensitet (35). Yderligere er det fortsat uklart, hvilken varighed og hyppighed fysisk aktivitet skal have for at opnå en signifikant reducere i symptomer.

Det er veldokumenteret, at regelmæssig fysisk aktivitet kan forebygge udvikling af angst og depression, og evidensen peger på, at fysisk aktivitet og træning kan reducere symptomer blandt personer med angst og depression. Til trods for dette er der sparsom viden om de bagvedliggende virkningsmekanismer. Altså hvorfor og hvordan fysisk aktivitet kan medvirke til at reducere symptomer og øge sygdomsmestring. Flere har foreslået forskellige virkningsmekanismer. Blandt andet har Lubans et al. undersøgt psykologiske og biologiske mekanismer for sammenhængen mellem fysisk aktivitet og mental sundhed blandt unge (uden psykisk sygdom) (37). Her konkluderer forfatterne, at få studier har undersøgt mekanismerne, og at det derfor kan være vanskeligt at drage konklusioner. De konkluderer imidlertid, at der findes størst belæg for de psykologiske mekanismer som fx selvtillid og selvbillede. Andre konkluderer ligeledes, at den antidepressive effekt af fysisk aktivitet og træning hovedsageligt går gennem flere patofysiologiske og psykosociale veje, herunder strukturelle og funktionelle ændringer i hjernen som et interagerende samspil (Kandola 2019).

Flere studier har undersøgt om symptomer på angst og depression kan reduceres gennem aerob fysisk aktivitet som fx cykling, gang og løb, men der er også studier, som har belyst den symptomreducerende virkning af styrketræning. Fysisk aktivitet ser ud til at have en angstdæmpende virkning blandt personer med angstlidelser (38-40). En metaanalyse fra 2017 baseret på seks RCT-studier (626 deltagere) viser, at moderat til høj intens aerob fysisk aktivitet (varierende fra 1 til syv gange pr. uge) er relateret til færre angstsymptomer sammenlignet med kontrolgruppen (41). Desuden har en anden metaanalyse fra 2017 på tværs af 16 studier vist, at regelmæssig styrketræning (gennemsnitlig varighed på 11 uger, 2-5 gange ugentligt) medfører en reducere i angstsymptomer blandt personer med diagnosticeret angst. Træningen foregik enten superviseret eller delvist superviseret (42). Blandt personer med depression har studier også vist, at fysisk aktivitet kan reducere symptomer (43). En af de første metaanalyser kom i 1998. Sammenlignet med ingen behandling viser resultaterne, at fysisk træning medfører en signifikant reducere af depressionssymptomer. Her ses færre symptomer, hvis træningen varer mere end 9 uger, og den største effekt ses blandt personer med moderat til svær depression (44). Desuden er der studier, som peger på, at fysisk aktivitet og træning reducerer depressive symptomer i samme omfang som medicinsk behandling ved let til moderat depression (35).

## Fysisk aktivitet – virkningsmekanismer

Der findes adskillige hypoteser om de virkningsmekanismer, der kan forklare, hvordan fysisk aktivitet virker på symptomer og mestring blandt personer med angst og depression. Disse mekanismer kan

opdeles i 1) patofysiologiske mekanismer, der for eksempel har at gøre med hormoner eller andre af kroppens biologiske systemer, 2) fysiologiske mekanismer, der refererer til, hvordan kroppen overordnet fungerer (fx søvn og fysisk form) og 3) psykologiske mekanismer, der er relateret til psyke og kognition.

Inden for de patofysiologiske mekanismer er hypotesen om de såkaldte neuroplastiske ændringer og neuroimmunologiske ændringer, at flere af hjernens molekylære systemer påvirkes positivt af fysisk aktivitet. Heriblandt er stoffer som dopamin, noradrenalin, serotonin og endorfiner, som stimulerer øget nervecelledannelse i hippocampus – et hjernecenter for hukommelse og læring (45). Desuden er depression forbundet med lave niveauer af hormonet BDNF (hjerne-relateret neurotrofisk faktor), og her menes fysisk aktivitet at kunne øge niveauer af BDNF og derved reducere symptomer (46).

Fysisk aktivitet medfører også et fysisk respons, som kan tænkes at indvirke på angst og depressionssymptomer. Herunder er hypotesen om, at fysisk aktivitet kan have en symptomreducerende effekt ved at forbedre søvnkvaliteten (47).

Yderligere kan fysisk aktivitet virke gennem psykologiske mekanismer. Personer med depression har ofte et lavere selvværd, selvpfattelse og self-efficacy (tro på egne evner). Ved lav self-efficacy kan der opstå en negativ spiral af frustrationsfølelser over egen formåen, som igen kan påvirke evnen til at håndtere følelsesmæssige udfordringer ved depressionssymptomer. Tidligere litteraturstudier har vist, at fysisk aktivitet kan medvirke til at fremme selvværd, psykisk overskud og skabe succesoplevelser (48, 49). Muligvis virker fysisk aktivitet gennem en forbedret selvpfattelse og et forbedret kropsbillede, men også øget fysisk overskud og øget mestringsevne kan medvirke til at reducere symptomer og fremme håndtering af sygdom. Endvidere kan fysisk aktivitet virke gennem sociale mekanismer ved at åbne op for muligheder for interaktion og socialt fællesskab (50, 51). Der er en stigende forskningsmæssig interesse i at undersøge psykologiske, sociale og kontekstuelle faktoreres betydning for mental sundhed og trivsel, og sandsynligvis spiller disse faktorer en betydelig rolle i forholdet mellem fysisk aktivitet og reducere af angst- og depressionssymptomer.

Flere studier har tidligere udelukkende fokuseret på enkelte mekanismer, men idet der formentlig forekommer et samspil mellem de potentielle mekanismer, er det nødvendigt at antage en helhedsbetragtning. Desuden kan der være forskelle på, hvad der virker for hvem og under hvilke omstændigheder. Viden om, hvordan fysisk aktivitet kan påvirke et aktivt samspil af mekanismer, kan fremadrettet anvendes til at udforme indsatser, som optimerer behandlingsinitiativer. Endvidere er der brug for at vurdere tyngden af den videnskabelige dokumentation for, hvordan fysisk aktivitet kan medvirke til reducere af angst- og depressionssymptomer. En øget viden om virkningsmekanismer kan understøtte brugen af fysisk aktivitet som mestringsstrategi og behandlingssupplement, og derved bidrage til, at personer med angst og depression kan opnå bedret sygdomsmestring, remission, reducere risiko for tilbagefald og øge mentalt overskud og trivsel.

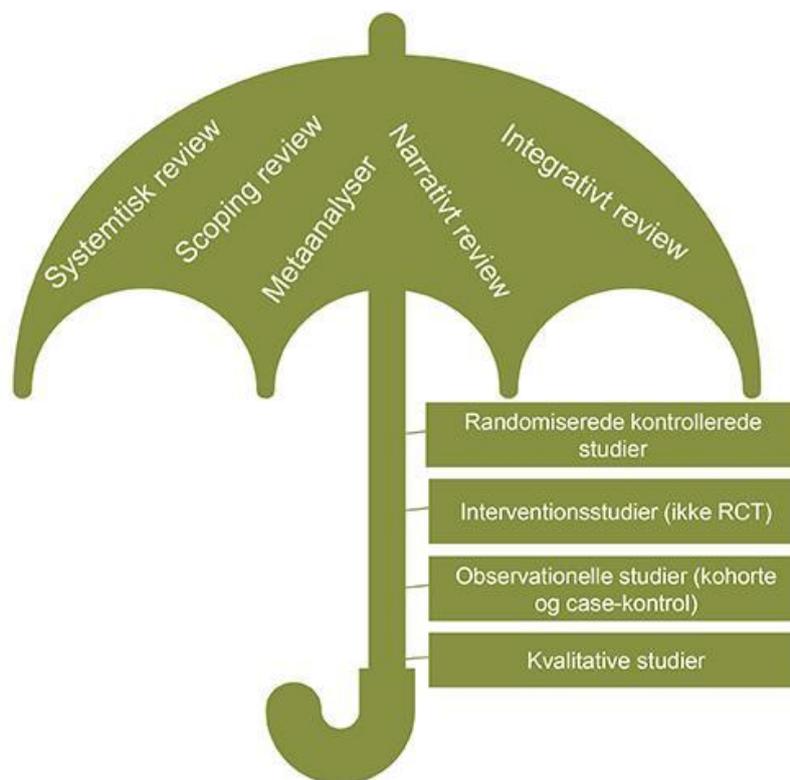
Derfor sigter denne rapport efter at samle viden om de potentielle virkningsmekanismer, der kan forklare, at fysisk aktivitet kan føre til reducere af symptomer blandt personer med angst og depression.

## 4. Metode

Det følgende afsnit indledes med en introduktion til review-metoden *umbrella review*, der er blevet anvendt til litteraturgennemgangen i forbindelse med denne rapport. Dernæst introduceres den programteori, der har dannet rammen for litteratursøgningen. Herefter følger en beskrivelse af processen for litteratursøgningen, hvilket indebærer en beskrivelse af de anvendte databaser og søgetermer samt fremsøgningen af grå litteratur. Slutteligt beskrives inklusions- og eksklusionskriterierne for den fremsøgte litteratur, gennemgang af litteraturen, dataekstrahering og kvalitetsvurdering af den udvalgte litteratur. En uddybende beskrivelse af de indledende overvejelser omkring litteraturgennemgangens udførelse findes i bilag 1 Metodiske overvejelser.

### 4.1 Umbrella review

Litteraturgennemgangen er udført som et umbrella review. Et review er en systematisk sammenfatning af eksisterende litteratur. Et umbrella review sammenfatter viden og resultater fra reviews (paraplyens skærm), der er baseret på forskellige typer af primærstudier (paraplyens håndtag).



**Figur 1 – Umbrella review:** Sammenfatning af viden, der er sammenfattet i reviews, som sammenfatter primærlitteratur.

Oftest er et review af primærlitteratur afgrænset med udgangspunkt i en skarpt fokuseret problemstilling. Et umbrella review derimod sammenfatter viden og resultater fra andre reviews, hvilket gør det muligt at afdække og samle et bredt emnefelt (16). Dette er den primære årsag til valget af umbrella review som metode, idet formålet med denne litteraturgennemgang er at afdække den eksisterende viden om *samlige* potentielle virkningsmekanismer, der kan forklare, hvordan fysisk aktivitet kan reducere symptomer ved angst og depression.

For at opnå det højest mulige niveau af evidens anbefales det, at et umbrella review baseres på systematiske reviews og metaanalyser, idet der stilles høje metodiske krav til denne type af reviews (16, 52). I systematiske reviews anvendes der eksplicite og systematiske metoder for at minimere bias (53). Metaanalyser indeholder foruden det systematiske review en tværgående kvantitativ analyse af resultaterne fra de selvstændige primærstudier. Foruden det systematiske review findes andre typer af reviews, der sammenfatter primærlitteratur, fx scoping review eller narrative review. Det narrative review har ikke en stringent metodisk fremgangsmåde, men kan på den anden side have et bredere undersøgelsesfelt.

I dette umbrella review inkluderes alle typer af reviews for at sikre en alsidig og bredest mulig af-dækning af virkningsmekanismerne baseret på både kvantitativ, kvalitativ og hypotesegenererende forskning.

## 4.2 Programteori

Den systematiske litteratursøgning og fremstillingen af resultater er blevet baseret på og illustreret ved anvendelse af en programteori. En programteori (også kaldet virkningsteori eller forandringsteori) er de antagelser om årsager og virkninger, der ligger bag betydningen af fysisk aktivitet for reducere af symptomer og øget mestring af angst og depression – altså vores begrundede forestillinger om, hvordan fysisk aktivitet kan føre til symptomreduktion. Derved fremhæves de virksomme mekanismer i processen i en visuel model (54). I modellen indgår en intervention, som aktiverer en given virkningsmekanisme. Aktiveringen af denne mekanisme medfører umiddelbare (kortsigtede) resultater, der forventes som direkte udfald af interventionen, samt resultater, der forventes at opnås på lang sigt (Figur 2).



**Figur 2 – Programteori:** Programteorien illustrerer bindeleddene mellem en indsats og de forventede resultater af indsatsen.

Det primære mål med litteraturgennemgangen er at kortlægge og opsummere, *hvordan* fysisk aktivitet blandt personer med diagnosticeret angst eller depression kan bidrage til symptomreducing og øget sygdomsmestring. Det centrale mål er altså at beskrive virkningsmekanismerne, der forklarer, *hvordan* fysisk aktivitet virker symptomreducerende og fremmer mestring, og således ikke, *om* fysisk aktivitet har en symptomreducerende eller mestringsøgende effekt.

Når en programteori anvendes i forbindelse med en systematisk litteraturgennemgang, foregår det gennem en iterativ proces, hvor programteorien løbende udvikles og revideres (54). Herved opnås en præcisering og tydeliggørelse af vores forventninger til, hvilke betingelser der skal være til stede, for at vi kan forvente, at en given effekt er til stede. Det er dermed også et redskab til at forstå sammenhængen.

En primær version af programteorien blev udviklet allerede i projektets indledende fase. Definitionen af populationen, indsatsen og udfaldet lå fast i kraft af forskningsspørgsmålet, mens de potentielle virkningsmekanismer blev identificeret ud fra baggrundsteori og kerneartikler om virkningsmekanismer. Efterfølgende blev programteorien kvalificeret af eksperter på området (se bilag 2 Den indledende programteori).

Under litteraturgennemgangen er der løbende blevet tilføjet flere virkningsmekanismer, efterhånden som disse er identificeret. Formålet med den løbende redigering var en endelig anvendelse af programteorien i resultatfremstillingen, hvor den fremgår illustrativt for at skabe overblik over evidens og videnshuller i forhold til virkningsmekanismer.

Programteorien er således blevet anvendt med følgende formål:

1. At skabe klarhed over potentielle mekanismer mellem fysisk aktivitet og symptomreducing
2. Til at udarbejde en søgestrategi samt inklusions- og eksklusionskriterier
3. Som en illustrativ præsentation af resultaterne

## Population

Studiepopulationen i denne litteraturgennemgang er personer, som er klinisk diagnosticeret med angst eller depression ud fra DSM-5- eller ICD-10-kriterierne eller er vurderet til at have angst- eller depressionsdiagnose baseret på en angst- eller depressionsskala. Studier ekskluderes, hvis studiepopulationen udelukkende har angst eller depression som sekundær lidelse til somatisk sygdom, dersom den somatiske problemstilling til dels kan begrænse udøvelsen af fysisk aktivitet og muligvis kan påvirke den kropslige og psykiske reaktion på fysisk aktivitet.

Depression refererer i denne litteraturgennemgang til alle typer af depressive tilstande, der kan betegnes som unipolare, og dækker derved over unipolar depression af alle sværhedsgrader og forekomster (fx enkeltepisode eller periodevis). Den unipolare depression er kendetegnet ved, at der ikke kendes til tidligere maniske episoder. En bipolar depression er derimod præget af betydelige ændringer i stemningsleje, med periodevise udsving mellem depression og mani. I denne litteraturgennemgang er reviews med personer med bipolar lidelse ekskluderet, da periodevise udsving i stemningsleje muligvis kunne påvirke fortolkningen af symptomreducing.

Angst dækker over angsttilstande som panikangst, socialfobi, generaliseret angst, agorafobi, tvangstilstande (OCD) og posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).

## **Indsats**

Fysisk aktivitet behandles i denne litteraturgennemgang som aerob og anaerob træning og bevidste, målrettede fysiske aktiviteter, hvor målet enten er rekreation, velvære, sundhedsfremme og/eller forbedring af fysisk form, fx kredsløbs- og styrketræning, cykling, løb, holdsport eller raske gåture. Aktiviteter som mindfulness, yoga og tai-chi er ekskluderet, da disse aktiviteter formodes at kunne påvirke mental sundhed gennem andre mekanismer end den fysiske aktivitet i sig selv, da de indeholder elementer af vejrtræningsøvelser og grounding.

## **Udfaldsmål (kortsigtede)**

Det primære udfaldsmål i litteraturgennemgangen er reducere af symptomer på angst og depression og øget sygdomsmestring. Altså at personer med angst og depression som følge af en indsats med fysisk aktivitet oplever færre symptomer end personer, som ikke er fysisk aktive. I de inkluderede reviews kan symptomreduktion enten være målt eller beskrevet som reducerede symptomer på en valideret skala for en angstlidelse eller depression, eller der kan være tale om reduktion af et specifikt symptom, der knytter sig til diagnosen. Mestring beskriver et øget overskud og bedre handleevne til at håndtere og leve med depression og angst.

## **Virkningsmekanismer**

Virkningsmekanismer beskriver de processer eller veje, hvorigennem ovenstående effekt opnås. I denne litteraturgennemgang er fokus på reviews, som har belyst de faktorer, som ligger mellem indsats (fysisk aktivitet) og udfald (angst- og depressionssymptomer). Virkningsmekanismer forstås bredt og inkluderer både fysiologiske, patofysiologiske, psykologiske og sociale virkningsmekanismer. Fælles for virkningsmekanismerne er, at de hæmmer/lindre symptomerne. Nogle virkningsmekanismer fx de patofysiologiske, må forventes at bidrage til reduktion af symptomer, mens andre, fx de psykologiske, bidrager til mestring og handleevne. Så vidt muligt inkluderes epidemiologiske medieringsanalyser, hvor man undersøger 1) betydningen af fysisk aktivitet på mekanismen og 2) betydningen af mekanismen på depression og angst.

## 4.3 Litteratursøgning

Resultaterne af denne litteraturgennemgang er funderet i en systematisk gennemgang af alle typer af publicerede reviews samt grå litteratur. PRISMA-checklisten (2018) har været retningsgivende for rapporteringen af litteraturgennemgangen. En studieprotokol blev udarbejdet og registreret i PROSPERO forud for litteratursøgningen for at sikre gennemsigtighed og forpligtelse til fremgangsmåden (registreringsnummer: 240259).

### Søgedatabaser og søgetermer

Litteratursøgningen er gennemført i et tæt samarbejde med forskningsbibliotekarer fra Syddansk Universitet, som har stor erfaring med at sikre en systematisk søgning af høj kvalitet. Søgningen blev fortaget den 22. februar 2021 i følgende tre databaser: MEDLINE, EMBASE og PsycINFO, hvoraf de to første er overordnede biomedicinske databaser, mens den sidstnævnte er fagspecifik for psykologisk forskning. Der er blevet anvendt søgefiltre udarbejdet til at begrænse søgeresultatet til reviews. Der er ingen bagudrettede begrænsninger for tidspunktet for reviewets publikation.

Med udgangspunkt i populationen er der søgt på overordnede begreber for angst og depression, herunder "anxiety", "anxiety disorder" og "depression" samt specifikke begreber knyttet til typen eller graden af angst og depression såsom "panic disorder", "agoraphobia", "posttraumatic stress disorder", "chronic depression", "major depression" og "minor depression". Med baggrund i programteorien bliver denne søgning kombineret med en søgning på overordnede begreber for fysisk aktivitet og træning, herunder "exercise", "physical activity" og "team sport" samt specifikke aktiviteter såsom "jogging", "cycling", og "walking".

Søgningen er ikke yderligere afgrænset i forhold til andre dele af programteorien. Dette valg blev truffet for at sikre den iterative proces i brugen af programteorien med åbenhed over for at identificere andre virkningsmekanismer end dem, der først var antaget, og således sikre maksimal genfindning af al tilgængelig litteratur på området. I begge søgninger er der blevet søgt på både emneord og fritekstsord. Søgestrengen kan ses i bilag 3 Søgeprotokol.

### Grå litteratur

Den systematiske søgning er suppleret med en søgning efter grå litteratur. Der blev søgt i databaserne ved de danske universiteter SDU, AAU, KU og AU. Søgningen er begrænset til institutter, der beskæftiger sig med folkesundhed, psykologi, klinisk medicin og idræt. Der er yderligere blevet sendt mails til forskere ved de respektive universitetsinstitutter og forskningsenheder, hvor der blev spurgt til kendskab om relevante rapporter publiceret ved deres enhed. Der er ligeledes blevet søgt grå litteratur ved flere danske forskningsenheder samt de danske, svenske og norske sundhedsstyrelser (se bilag 4 Søgning af grå litteratur). International grå litteratur er afsøgt gennem Google Scholar. Søgningen blev udført den 18. februar 2021. Grundet begrænsninger i ressourcer et søgningen af grå litteratur blev tidsafgrænset til reviews publiceret mellem 1. januar 2010 og 18. februar 2021.

## 4.4 Inklusions- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier og eksklusionskriterier udvalgt med baggrund i programteorien.

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Population	
Personer med depression <sup>2</sup> (let, moderat og svær).	Reviews udelukkende fokuseret på personer med angst og depression i direkte tilknytning til somatiske eller neurodegenerative tilstande (fx kræft, hjertesygdom, demens og alzheimers). Personer med bipolar depression.
Personer med en angstlidelse <sup>3</sup> (PTSD, generaliseret angst, OCD, social angst, agorafobi).	Depression og/eller angstsymptomer <i>undersøgt blandt en rask befolkningsgruppe</i> .
	Reviews, der udelukkende fokuserer på angst for enkeltfobier og akut belastningsreaktion <sup>4</sup> .
	Reviews, der udelukkende bygger på dyreforsøg.
Fysisk aktivitet	
Fysisk aktivitet og træning (se definition i kapitel 3. Baggrund). For eksempel løb, gang og svømning.	Reviews, der udelukkende fokuserer på fx opmærksomhed, mindfulness, vejtrækning, grounding med videre <sup>5</sup> .
Mekanismer	
Reviewet skal afdække virkningsmekanismer. Alle virkningsmekanismer inkluderes (både fysiologiske, biologiske, psykologiske og sociale) jf. programteori.	
Studietype	
Systematisk udførte reviews, herunder systematiske reviews, metaanalyser, rapid reviews, scoping reviews og integrative reviews – virkningsmekanismer skal være afdækket i relation til symptomreducering eller sygdomsmestring.	
Narrative reviews – skal have til formål at afdække virkningsmekanismer <i>eller</i> gennemgå virkningsmekanismer grundigt.	
Sprog	
Reviews skrevet på engelsk, dansk, svensk eller norsk	

<sup>2</sup> Diagnosticeret eller vurderet ud fra en cut-off score på en skala for depression

<sup>3</sup> Diagnosticeret eller vurderet ud fra en cut-off score på en skala for angst

<sup>4</sup> Eksempelvis angst for tandlæge, fødsler, eksamen, adskillelse, små rum/klaustrofobi

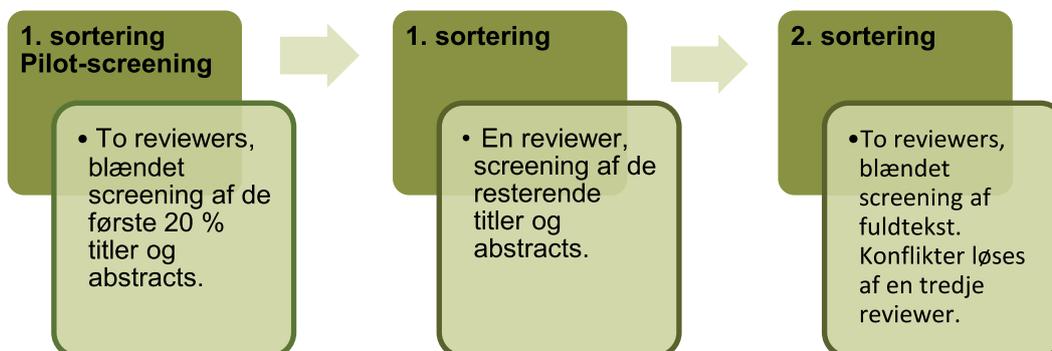
<sup>5</sup> Bl.a. aktiviteter som naturterapi, hestetterapi/rideterapi, kropsterapi, chigong, Taichi, haveterapi, yoga/pilates og mindfulness

## 4.5 Litteraturgennemgang

Screeningen er foretaget i softwareprogrammet Covidence, der er opsat til at skabe en systematisk gennemgang af artikler.

Forud for første screeningsrunde er der blevet udført en pilotscreening af de første 20 % artikler for at vurdere behovet for yderligere specificering af inklusions- og eksklusionskriterierne og for at sikre enighed i fortolkning af kriterierne mellem reviewers. Pilotscreeningen blev udført af to reviewers. Der blev ikke fundet grund til at justere inklusions- og eksklusionskriterier efter pilot-screeningen. Enighed mellem reviewers (inter-reliabilitet) blev vurderet efter pilot-screeningen. Der er en procentvis enighed mellem reviewers på 92 % og en Cohen's Kappa værdi på 0,69, hvilket svarer til substantiel enighed (55). Derfor blev det vurderet, at en enkelt reviewer kunne fortsætte screeningen af titler og abstracts på egen hånd. I første screeningsrunde er artiklerne blevet screenet for relevans på baggrund af titel og abstract. I anden sorteringsrunde er artiklerne blevet screenet for relevans på baggrund af fuldtekstgennemlæsning. Anden sorteringsrunde er foretaget af to reviewers, der uafhængigt af hinanden (blændet) gennemgik litteraturen i forhold til inklusions- og eksklusionskriterier.

Ved konflikter mellem de to reviewers er artiklen blevet læst og vurderet af en tredje reviewer, som traf den endelige beslutning om at inkludere eller ekskludere artiklen. Sorteringsprocessen illustreres med Figur 3.



Figur 3 – Sorteringsprocessens faser

## 4.6 Dataudtræk

Dataekstraheringen blev foretaget af to reviewers med løbende diskussion og drøftelse af indhold og detaljeringsgrad.

Fra de systematisk udførte reviews er der udtrukket data omkring reviewets formål, population (diagnose, alder, køn), kontekst for indsatsen (hold/individuel, ambulans/indlagt, superviseret, geografisk kontekst), studietype (RCT-studie, ikke-kontrolleret interventionsstudie), indsats (aktivitetstype, antal ugentlige sessioner, tidsperiode, sameksisterende behandling), virkningsmekanismer, ændring i symptomer eller sygdomsmestring.

Fra de narrative reviews er der udtrukket data omkring studiets formål og virkningsmekanismer samt en opsummering af evidensstyrken. De narrative reviews beskriver adskillige hypoteser omkring virkningsmekanismer. Dog er der udelukkende trukket viden ud om grundlaget og rationale for en mulig virkningsmekanisme, hvor mindst ét af de inkluderede reviews præsenterede litteratur baseret på personer med angst eller depression. I nogle tilfælde er rationale for virkningsmekanismen imidlertid også baseret på hypotesegenererende viden fra prækliniske studier (udført på dyr) samt viden fra primærstudier, der har undersøgt hele eller dele af programteorien på populationer, der ikke havde en psykisk sygdom.

Da formålet med denne litteraturgennemgang er at afdække viden omkring virkningsmekanismer blandt personer med angst eller depression blev potentielle mekanismer kun trukket ud til beskrivelse i resultatafsnittet, hvis mindst et af de identificerede reviews har præsenteret litteratur, hvor mekanismen er undersøgt blandt personer med enten angst eller depression.

Hvor det har været nødvendigt, er dataekstraheringen blevet suppleret med detaljer fra den inkluderede primærlitteratur. Dette gør sig eksempelvis gældende i tilfælde, hvor information fra primærstudierne er refereret forskelligt mellem reviews.

## 4.7 Kvalitetsvurdering

To reviewers deltog i kvalitetsvurderingen. Forud for kvalitetsvurderingen blev der udført en pilotkvalitetsvurdering for at sikre overensstemmelse i forståelsen af de anvendte vurderingsværktøjer. Derefter foregik den fortsatte vurdering med to reviewers, der uafhængigt af hinanden vurderede litteraturen (blændet). Eventuelle uoverensstemmelser blev løst mellem de to reviewers.

Værktøjerne til kvalitetsvurderingen blev udvalgt efter screeningsprocessen, hvor det stod klart, at de identificerede reviews enten var systematiske reviews og metaanalyser eller narrative reviews. Kvaliteten af de systematiske reviews og metaanalyser er blevet vurderet ud fra AMSTAR2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) (56): et kvalitetsvurderingsværktøj, der er udviklet til at vurdere kvaliteten af systematiske reviews af randomiserede og ikke-randomiserede interventionsstudier inden for sundhedsområdet. Værktøjet er især fokuseret på, hvordan det systematiske review er planlagt og udført, og en overordnet vurdering gives med udgangspunkt i reviewets fejl og mangler. Vurderingen foregik ud fra en tjekliste, der giver mulighed for at besvare, om de metodiske punkter er opfyldt helt, delvist eller slet ikke (57). På baggrund af dette vurderes det, om reviewet er af kritisk lav, lav, moderat eller høj kvalitet. I udførelsen af kvalitetsvurderingen af de inkluderede reviews forekom enkelte afvigelser fra denne tjekliste. Dette var for at øge detaljeringsniveauet og nuancere vurderingen. Afvigelserne er beskrevet detaljeret i bilag 5 Kvalitetsvurdering AMSTAR2. Kvaliteten af de narrative reviews er blevet vurderet ud fra værktøjet SANDRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles). Værktøjet er udviklet med henblik på at give en simpel vurdering og fokuserer på niveauet af systematik og gennemsigtighed i metoden og resultatfremstillingen og det videnskabelige ræsonnement (58). Vurderingen foregår ud fra en skala med i alt seks punkter, hvor der gives en score mellem 0 og 2. Vurderingen er kvalitativ/subjektiv. Den samlede score skal ses som retningsgivende for den samlede kvalitet af det narrative review, men den sam-

lede score er ikke et direkte udtryk for studiets kvalitet og bør derfor ikke anvendes til at sammenligne kvalitet på tværs af reviews. En score på fire eller derunder svarer dog til meget lav kvalitet. Vurderingen blev udført med udgangspunkt i en tjekliste, der findes i metodebeskrivelsen af Baet-hge et al. (2019) (58). Vi foretog en samlet vurdering af reviewets kvalitet med baggrund i den totale score og en subjektiv vurdering af reviewet som helhed. Punkterne, der relaterer til gennem-sigtighed i søgestrategien, det videnskabelige ræsonnement samt fremstillingen af resultater, var særligt vigtige for vurderingen (se bilag 6 Kvalitetsvurdering SANDRA).

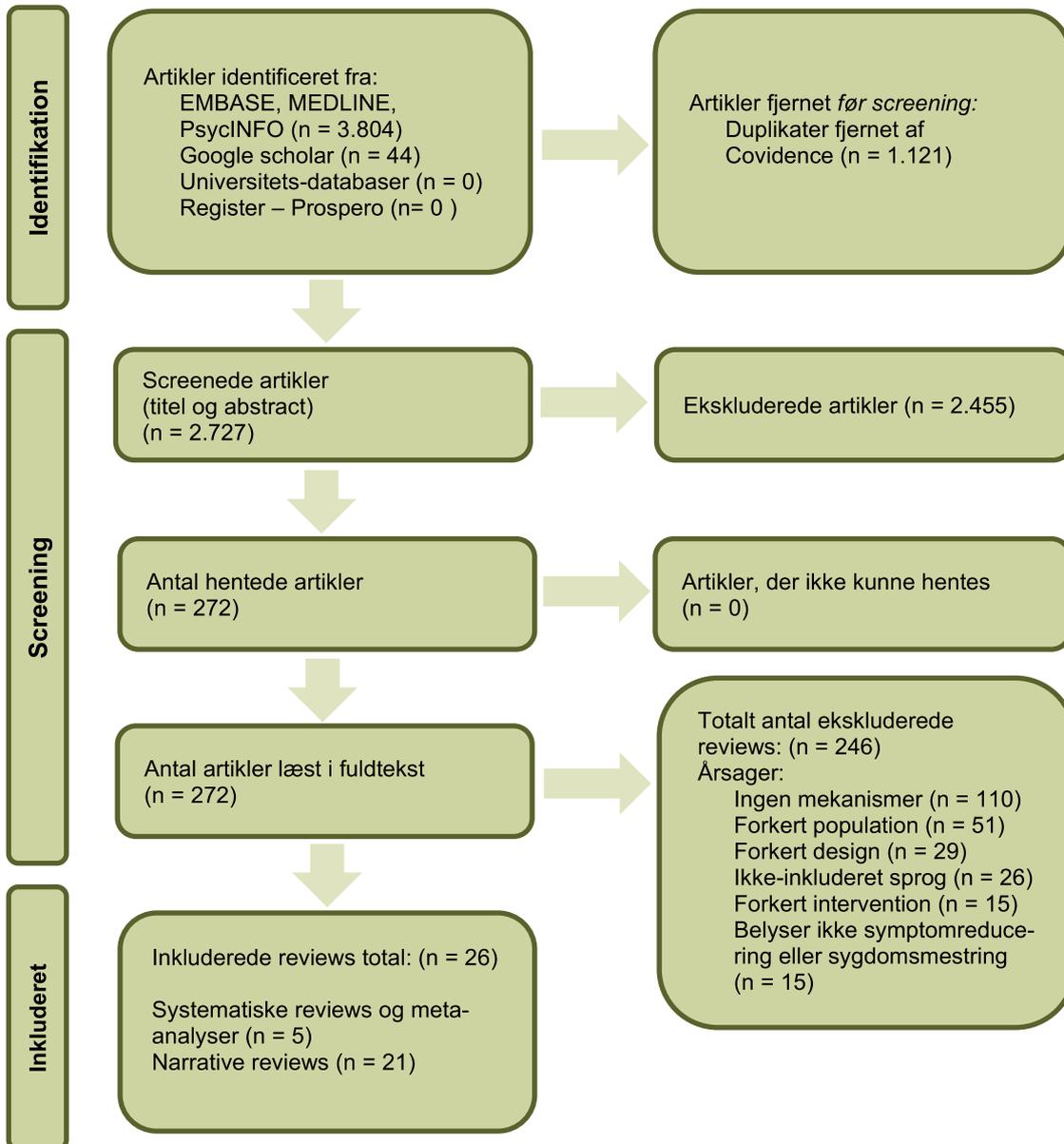
## 5. Resultater

Det følgende afsnit indledes med et flowdiagram, der illustrerer processen for litteratursøgningen og udvælgelsen af litteratur. Herefter følger en karakteristik af de inkluderede reviews, hvorfra data om de forskellige virkningsmekanismer er blevet ekstraheret. En samlet oversigt over alle de inkluderede reviews findes i bilag 7 Dataudtræk for systematiske reviews, og bilag 8 Dataudtræk for narrative reviews.

Resultatafsnittet er inddelt i to dele, hvor først virkningsmekanismerne for sammenhængen mellem fysisk aktivitet og reducere af depressionssymptomer beskrives og dernæst virkningsmekanismerne for sammenhængen mellem fysisk aktivitet og reducere af angstsymptomer. Hvert af disse afsnit indledes med en præsentation af en programteori, der illustrerer de mekanismer, der er blevet identificeret i de inkluderede reviews for henholdsvis depression og angst. Herefter følger en gennemgang af de identificerede virkningsmekanismer, der er opdelt i henholdsvis patofysiologiske, fysiologiske og psykologiske mekanismer. De to afsnit afsluttes med en opremsning af de mekanismer, der indgik i det oprindelige udkast til programteori (se bilag 2 Den indledende programteori), men sidenhen blev ekskluderet, da litteraturgennemgangen ikke finder tilstrækkeligt videnskabeligt belæg for disse hypoteser.

## 5.1 Søgeprocessen

Den systematiske litteratursøgning resulterede i 3.848 identificerede artikler, hvoraf 44 var grå litteratur. Ved duplikattjek blev 1.121 artikler frasorteret. Ved screening på titel og abstract blev 2.455 artikler ekskluderet, og yderligere 246 blev ekskluderet ved screening af fuldttekst. Denne litteraturgennemgang resulterer således i 26 inkluderede reviews, hvoraf 5 er systematiske reviews eller metaanalyser og 21 er narrative reviews (se Figur 4 – Flowdiagram over søgeprocessen).



Figur 4 – Flowdiagram over søgeprocessen

## 5.2 Karakteristik af inkluderede reviews

Blandt de inkluderede reviews findes flest, som afdækker virksomme mekanismer ved depression, mens mekanismer ved angst er mere sparsomt belyst. Nogle af de narrative reviews afdækker desuden virkningsmekanismer ved både angst og depression.

Virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og depression bliver afdækket i fire systematiske reviews (tre med metaanalyse) og 16 narrative reviews. Virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og angst bliver afdækket i et systematisk review med metaanalyse og ni narrative reviews.

I alt 11 narrative reviews har defineret det primære formål til at være afdækning af virkningsmekanismer, mens de resterende 10 narrative reviews er blevet inkluderet på baggrund af en grundig gennemgang af potentielle virkningsmekanismer, selvom reviewets primære formål er et andet.

Ud af de 26 inkluderede reviews belyser 23 patofysiologiske mekanismer, 8 afdækker fysiologiske mekanismer, mens 14 beskriver psykologiske mekanismer (**Tabel 1** og **Tabel 2**). De systematiske reviews og metaanalyser beskæftiger sig udelukkende med fysiologiske eller patofysiologiske mekanismer. Der er ikke blevet identificeret reviews, hvor sociale mekanismer bliver belyst blandt personer med angst eller depression. I beskrivelsen af den psykologiske mekanisme *self-efficacy* er *mestringsoplevelser* i forbindelse med fysisk aktivitet teoretisk fremhævet, men der er ikke identificeret nogen reviews, der direkte undersøger øget mestring som udfaldsmål.

Tabel 1 Systematiske reviews med metaanalyser				
Forfatter, årstal	Patofysiologiske mekanismer	Fysiologiske mekanismer	Psykologiske mekanismer	Kvalitetsvurdering <sup>6</sup>
<b>Depression</b>				
Dinoff et al., 2018	X			Kritisk lav
Schuch et al., 2016	X			Kritisk lav
Robertson et al., 2012		X		Lav
Eyre & Baune, 2014	X			Lav
<b>Angst</b>				
McGranahan & O'Conner, 2021		X		Kritisk lav

De 5 inkluderede systematiske reviews og metaanalyser er vurderet som værende af enten kritisk lav eller lav kvalitet (se bilag 5 Kvalitetsvurdering AMSTAR2). Dette skyldes flere centrale mangler i den metodiske fremgangsmåde.

<sup>6</sup> Samlet kvalitetsvurdering af reviewet ud fra vurderingsværktøjet AMSTAR2

<b>Tabel 2 Narrative reviews</b>				
<b>Forfatter, årstal</b>	<b>Patofysiologiske mekanismer</b>	<b>Fysiologiske mekanismer</b>	<b>Psykologiske mekanismer</b>	<b>Kvalitetsvurdering<sup>7</sup></b>
<b>Depression</b>				
Al-Qahtani et al., 2018	X			Moderat
Andersson et al., 2015	X		X	Kritisk lav
Archer et al., 2014*	X	X		Kritisk lav
Chen, Z. et al., 2020	X		X	Lav
Daley, 2008	X		X	Lav
Eriksson & Gard, 2011*		X	X	Moderat
Eyre & Baune, 2012*	X			Moderat
Groh, 2019	X	X	X	Kritisk lav
Kandola et al., 2019*	X		X	Lav
Machado, S. et al., 2019	X			Lav
Spielman et al., 2016*	X			Kritisk lav
Stathopoulou, et al., 2006*	X	X	X	Lav
Szuhany, K. L. et al., 2014*	X		X	Lav
Wegner, M. et al., 2014	X			Lav
Zembwei et al., 20014	X		X	Høj kvalitet
Zhao. J. L. et al., 2020*	X		X	Lav
<b>Angst</b>				
Anderson & Shivakumar, 2013	X		X	Kritisk lav
Asmundson et al., 2013*	X	X	X	Moderat
Chen, Z. et al., 2020	X		X	Lav
deBoer et al., 2012*	X	X	X	Lav
Hegberg et al., 2019*	X		X	Moderat
Kandola et al., 2018	X		X	Kritisk lav
Machado, et al., 2019	X			Lav
Szuhany et al., 2014*	X		X	Lav
Wegner et al., 2014	X			Lav

Af de narrative artikler, der har til formål at afdække mekanismer, er en af høj kvalitet, fem af moderat kvalitet, mens 20 er af lav eller kritisk lav kvalitet (se bilag 6 Kvalitetsvurdering SANDRA).

<sup>7</sup> Samlet kvalitetsvurdering af reviewet ud fra vurderingsværktøjet SANDRA

\*Reviewet har til formål af afdække mekanismer

Kvalitetsvurderingen af de inkluderede reviews er lavet på baggrund af den metodiske fremgang samt kvaliteten af reviewets afrapportering. Det skal derfor nævnes, at vurderingen udelukkende knytter sig til selve reviewet og ikke den primærlitteratur, der er inkluderet i reviewet.

Kvalitetsvurderingen skal ses i lyset af reviewets primære formål. Af de narrative artikler, som har et andet primært formål og et sekundært fokus på gennemgang af mekanismer, er der en generel tendens til flere centrale mangler i forhold til detaljeringsniveauet i beskrivelsen af de studier, som afsnittet om mekanismer bygger på.

Det er fælles for alle de systematiske reviews, at årsagssammenhængen mellem den potentielle virkningsmekanisme og symptomreducing ikke kan fastslås. Nogle af de primærstudier, der er inkluderet i de systematiske reviews, har udelukkende fokuseret på sammenhængen mellem fysisk aktivitet og den potentielle virkningsmekanisme, mens andre både har målt ændringer i den potentielle virkningsmekanisme og symptomreducing. I sidstnævnte tilfælde måler primærstudierne træningsindsatsens effekt på den potentielle virkningsmekanisme og symptomer på henholdsvis angst eller depression på samme tidspunkt. Derfor kan ingen systematiske reviews konkludere, om træningsindsatsen har påvirket den potentielle virkningsmekanisme og sidenhen ført til symptomreducing eller omvendt.

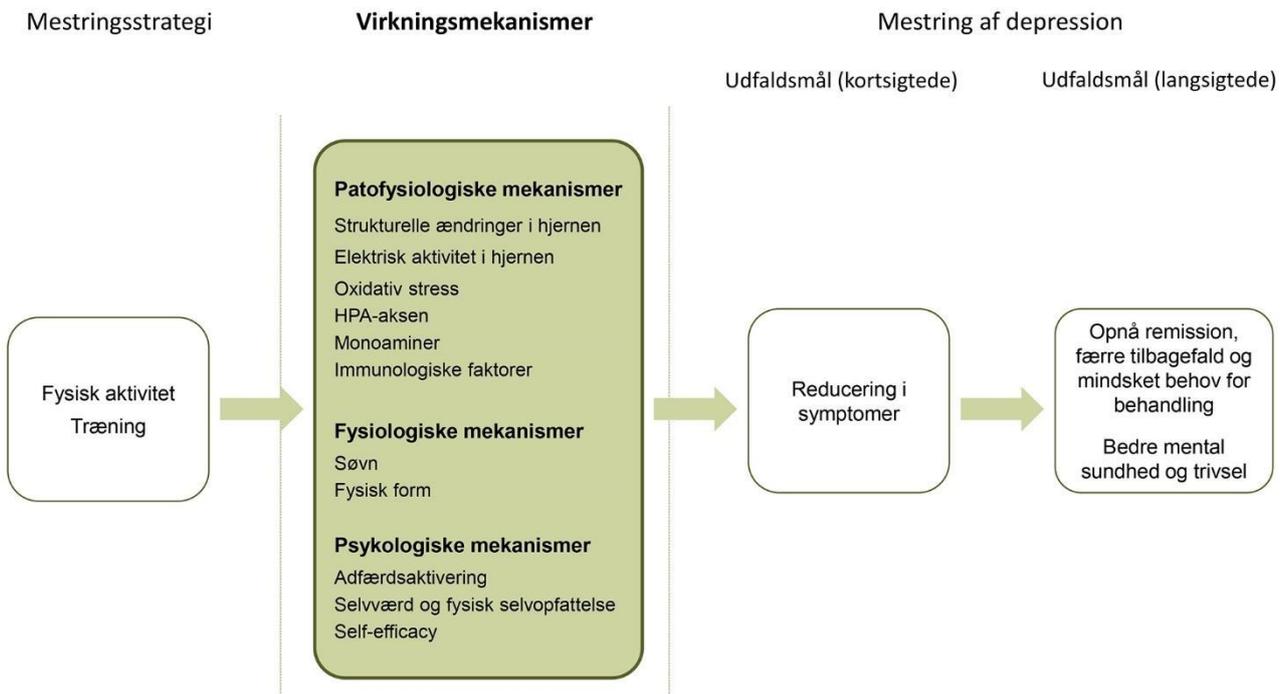
Størstedelen af de narrative reviews sandsynliggør de potentielle virkningsmekanismer med konceptuel viden eller ved at præsentere primærstudier, der har målt effekten af en træningsindsats på en potentiel mekanisme, men som ikke har målt den videre sammenhæng med symptomreduktion. Denne viden præsenterer altså kun et udsnit af processen, og det vides ikke, hvorvidt påvirkning af en potentiel mekanisme hænger sammen med reduktion i symptomer.

Generelt for de systematiske reviews er der et forholdsvist stort aldersspænd blandt deltagerne i primærstudierne, og for de reviews, der har rapporteret kønsfordeling, er der også relativ stor forskel primærstudierne imellem. Kontrolindsatserne i de systematiske reviews er desuden forskelligartede mellem primærstudierne. Der ses en tendens til, at de systematiske reviews ikke rapporterer konteksten for træningsindsatserne. Det har således ikke været muligt at udtrække viden om betydningen af hold-, individuel og superviseret træning i samspillet med de potentielle virkningsmekanismer. I tillæg er det kun det systematiske review af McGranahan & O'Conner (2021), der specifikt har fremhævet, hvordan fremmødet til træningsindsatserne har været i de inkluderede primærstudier (59).

## 5.3 Depression

Indledningsvist i litteraturgennemgangen blev der udviklet en indledende version af en programteori, som efterfølgende er blevet revideret og kvalificeret af eksperter på området (se bilag 2 Den indledende programteori). Denne programteori danner udgangspunkt for litteratursøgningen og den efterfølgende screeningsproces, og er løbende blevet revideret gennem en iterativ proces.

Programteorien nedenfor er resultatet af denne proces og illustrerer de identificerede mekanismer, der er blevet undersøgt blandt personer med depression i de inkluderede reviews (Figur 5). I programteorien indgår således de aktiviteter, der ud fra den videnskabelige evidens på området forventes at kunne aktivere virkningsmekanismerne for henholdsvis de kortsigtede og langsigtede udfaldsmål. Det fremgår således af figuren, at aktiviteterne fysisk aktivitet og træning forventes at kunne aktivere en række patofysiologiske, fysiologiske og psykologiske virkningsmekanismer. Disse virkningsmekanismer forventes at kunne medføre et kortsigtet udfaldsmål i form af reduktion i depressionssymptomer, hvilket ydermere forventes at kunne medføre en række langsigtede udfaldsmål i form af opnåelse af remission, færre tilbagefald, mindsket behov for behandling samt bedre mental sundhed og trivsel. Til trods for programteoriens lineære opstilling af sammenhæng mellem aktiviteter, virkningsmekanismer og udfaldsmål vil det være forventeligt, at der eksisterer et mere dynamisk samspil mellem programteoriens elementer og på tværs af de forskellige virkningsmekanismer.



**Figur 5 – Programteori: illustrerer antagelser om, hvordan fysisk aktivitet kan øge mestring og reducere symptomer gennem en række forskellige virkningsmekanismer.**

Nedenfor følger en uddybende beskrivelse af de virkningsmekanismer, der fremgår af ovenstående programteori for depression.

## 5.3.1 Patofysiologiske mekanismer

### Strukturelle ændringer i hjernen

Strukturelle ændringer i hjernen er blevet foreslået som en symptomreducerende virkningsmekanisme ved depression. Nogle reviews belyser denne sammenhæng direkte ved at måle volumen af forskellige hjerneområder, mens andre reviews belyser sammenhængen indirekte ved at se på koncentrationen af vækstfaktorer, der kan stimulere udviklingen af nerveceller og dermed påvirke volumen af hjernens områder. Virkningsmekanismer, der har at gøre med strukturelle ændringer i hjernen, præsenteres herunder i tre underafsnit: 'Hippocampusvækst', 'BDNF – hippocampus vækstfaktor' og 'Andre vækstfaktorer'.

### Hippocampusvækst

Ud af de inkluderede reviews afdækker et systematisk (60) og tre narrative reviews (61-63) øget hippocampusvolumen som potentiel virkningsmekanisme mellem træning og symptomreducing ved depression.

Et systematisk review med metaanalyse af Schuch et al. (2016) har til formål at undersøge betydningen af samtlige potentielle patofysiologiske virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og symptomreduktion blandt personer med depression – blandt andet hippocampusvolumen (60). Reviewet identificerer et enkelt RCT-studie med 79 deltagere af Krogh et al., 2014, der måler træningseffekt på hippocampusvolumen (64). Studiet viser, at der ikke er nogen signifikant forskel på øgning i hippocampusvolumen og symptomreducing mellem deltagergruppen, der deltog i 12 ugers aerob træningsindsats med tre ugentlige sessioner, og kontrolgruppen. I reviewet forefindes der ingen oplysninger om varigheden af træningssessionerne, sværhedsgraden af depression eller eventuel sideløbende behandling. Primærstudierne i reviewet peger på en sammenhæng mellem øget hippocampusvolumen og symptomreducing blandt deltagerne, men på grund af den begrænsede litteratur på området er det ikke muligt at drage konklusioner omkring hippocampusvækst som virkningsmekanisme.

To af de narrative reviews præsenterer litteratur, der uddyber det bagvedliggende rationale for at betragte hippocampusvækst som potentiel virkningsmekanisme (64-66). Det beskrives, at hippocampus spiller en rolle i hukommelse, følelser og stressregulering, og at alle disse faktorer er påvirket ved depression. I tillæg præsenteres flere metaanalyser, der viser, at hippocampusvolumen er reduceret hos personer, der har en depression, og flere systematiske reviews, der viser en effekt af træning på øget hippocampusvolumen hos personer uden psykisk sygdom. De narrative reviews refererer alle til det samme RCT-studie af Krogh et al. (2014), som bliver beskrevet i afsnittet ovenfor. Herudover præsenterer et narrativt review (62) et ikke-kontrolleret interventionsstudie af Courtright fra 2014, hvor patienter med moderat til svær depression undergik et forløb på 12 uger med tre ugentlige sessioner af moderat kredsløbstræning (67). Studiet finder ikke nogen effekt af træning på hippocampusvolumen.

Reviews i litteraturgennemgangen peger samlet set på, at depressionssymptomer potentielt kan reduceres ved at øge hippocampusvolumen som følge af fysisk aktivitet. Evidensen bygger overvejende på, at der er fundet en korrelation mellem symptomreducing og øget hippocampusvolumen blandt personer uden psykisk sygdom. Sammenhængen er ikke genfundet i de få studier, der er foretaget på personer med depression.

## BDNF – hippocampus vækstfaktor

Ud af de inkluderede reviews afdækker to systematiske (64, 66, 68) og ni narrative (61, 63, 69-75) reviews BDNF som potentiel virkningsmekanisme mellem træning og symptomreducing ved depression.

Et systematisk review med metaanalyse af Dinoff et al. fra 2018 (76) har til formål at undersøge effekten af fysisk aktivitet på hvilekoncentrationen<sup>8</sup> af BDNF hos personer med diagnosticeret depression. Metaanalysen er baseret på seks interventionsstudier og har en samlet population på 176 deltagere<sup>9</sup>, mens de inkluderede primærstudier har mellem 8 og 70 deltagere.

Et andet systematisk review med metaanalyse af Schuch et al. fra 2016 (60) har til formål at undersøge betydningen af samtlige potentielle patofysiologiske virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og symptomreduktion blandt personer med depression – heriblandt BDNF. Metaanalysen er baseret på tre kontrollerede interventionsstudier og har en samlet population på 175 deltagere, hvor de inkluderede primærstudier har mellem 26 og 79 deltagere. Begge reviews undersøger sekundært, om der er sammenhæng mellem BDNF-ændring og symptomreduktion ud fra de primærstudier, der ud over BDNF-ændring har undersøgt ændring i depressionssymptomer. I de inkluderede primærstudier er BDNF og symptomreduktion blevet målt samtidigt, hvorfor reviewet ikke kan drage konklusioner om årsagssammenhængen, altså om BDNF havde påvirket symptomer eller omvendt.

Der ses et betydeligt overlap af inkluderede studier mellem de to reviews, hvor Dinoff et al. (76) inkluderer alle studier (64-66), der er inkluderet af Schuch et al. (60), samt to nyere studier (68, 77). Deltagerne i de inkluderede studier i de to systematiske reviews havde depression i let til svær grad. I størstedelen af studierne blev deltagerne behandlet med antidepressiv medicin sideløbende med træningsindsatsen, mens et primærstudie også behandlede sideløbende med kognitiv adfærdsterapi (77). I alle inkluderede primærstudier fik deltagerne tilbudt træning tre gange om ugen af moderat (>50 % af VO<sub>2</sub> max) til høj (80 % af VO<sub>2</sub> max) intensitet, mens tidsperioden af indsatsen strakte sig mellem tre og 12 uger. De to reviews finder ingen signifikant effekt på hvilekoncentrationen af BDNF efter indsatser med fysisk aktivitet (SMD = 0.43, 95% CI: -0.06-0.92), og der ses ingen sammenhæng mellem reduktion i symptomer og ændringer i BDNF. Dinoff et al. (2018) fremhæver herudover, at symptomer på depression bliver reduceret efter træningsindsatsen i fire ud af seks inkluderede studier.

<sup>8</sup> Der skelnes mellem hvilekoncentrationen af BDNF, hvor koncentrationen øges og når et stabilt niveau over længere tid, og akut koncentration, der kun kan måles umiddelbart efter træning.

<sup>9</sup> Kun interventionsgruppen er talt med, da reviewet ikke tager højde for kontrolgruppen

Samtlige af de narrative reviews (61, 70-72, 75) sandsynliggør BDNF som en virkningsmekanisme mellem træning og symptomreducering, idet BDNF er en vækstfaktor for hippocampus, et hjerneområde der har at gøre med flere funktioner relateret til depressionssymptomer (se afsnit: Hippocampusvækst). Et review (61) uddyber rationalet yderligere med flere metaanalyser, som har vist, at BDNF-niveauet er reduceret blandt personer med depression. Herudover beskriver de inkluderede reviews (61, 63, 71, 74) fund fra prækliniske studier, hvor BDNF øges i forbindelse med fysisk aktivitet. Flere reviews (61, 69, 75) fremhæver, at de samme fund er reproduceret i studier med mennesker uden psykisk sygdom, dette bakkes blandt andet op med systematiske reviews. Tre af de narrative reviews (61, 71, 75) underbygger rationalet for BDNF som virkningsmekanisme ved at referere til studiet af Kerling et al. fra 2017 (68), som også indgår i det systematiske review af Dinoff et al. Nogle narrative reviews (61, 69, 74) henviser herudover til forskellige studier, der har afdækket sammenhængen mellem træning og ændring i BDNF, men ikke symptomreducering: Et kontrolleret interventionsstudie af Gustafsson et al. fra 2009 finder øget BDNF umiddelbart efter en træningsindsats på ergometer-cykel hos hospitalsindlagte personer med depression (78), mens en metaanalyse af Szuhany et al. fra 2015 finder en positiv effekt på BDNF umiddelbart efter træning blandt personer med depression eller panikangst (79) og en anden metaanalyse af Kurebayashi og Otaki fra 2018 finder, at træning ikke har effekt på hvilekoncentrationen af BDNF blandt personer med depression (80).

På tværs af de inkluderede reviews i litteraturgennemgangen ses det, at størstedelen belyser BDNF som en virkningsmekanisme. Samlet set indikerer prækliniske studier og studier på personer uden psykisk sygdom, at BDNF kunne være en sandsynlig virkningsmekanisme mellem fysisk træning og reducere i depressive symptomer. Samtidig viser studier udført på personer med depression, at der muligvis forekommer umiddelbare ændringer i BDNF-koncentrationen i forbindelse med fysisk aktivitet, mens der ikke er indikation for, at hvilekoncentrationen øges. Ændringerne i BDNF forekommer altså umiddelbart efter træning, men den forhøjede koncentration er ikke stabil over længere tid. Det er uvist, om en umiddelbar øgning i BDNF vil kunne påvirke depressionssymptomer. Baseret på den nuværende evidens er der indikationer for, at BDNF er en virkningsmekanisme for sammenhængen mellem fysisk aktivitet og reducere i depressionssymptomer, men der mangler fortsat reviews, som kan bekræfte denne sammenhæng.

## Andre vækstfaktorer

Et systematisk review (60) og tre narrative reviews (61, 63, 70) har undersøgt om andre af hjernens vækstfaktorer kan være potentielle virkningsmekanismer mellem træning og reducere af depressive symptomer. Der bliver specifikt fokuseret på vækstfaktorerne vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)<sup>10</sup> og insulinlignende vækstfaktor (IGF-1).

Et systematisk review med metaanalyse af Schuch et al. fra 2016 har til formål at undersøge betydningen af samtlige potentielle patofysiologiske virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og symptomreduktion blandt personer med depression – heriblandt vækstfaktorerne VEGF og IGF (60). Reviewet identificerer et enkelt RCT-studie med 79 deltagere af Krogh et al. (2014), der har målt træningseffekt på VEGF og IGF-1 (64). Studiet viser, at der ikke var nogen signifikant forskel på øgning

---

<sup>10</sup> Øger den vaskulære angione (dannelse af blodkar) og dermed blodgennemstrømning.

af vækstfaktorerne og symptomreducering mellem kontrolgruppen og deltagere, der deltog i 12 ugers aerob træningsindsats med 3 ugentlige sessioner. Der ses heller ingen sammenhæng mellem øgning af vækstfaktorerne og symptomreducering blandt deltagerne. I reviewet findes ingen oplysninger om varigheden af træningssessionerne, sværhedsgraden af depression eller eventuel sideløbende behandling.

De narrative reviews (61, 63, 70) funderer hypotesen om disse vækstfaktorer som potentielle mekanismer i flere studier, som viser, at stress reducerer neurotrofiske vækstfaktorer i hippocampus, heriblandt VEGF og IGF-1, mens træning fører til en øgning af disse vækstfaktorer i prækliniske studier. Desuden henviser et narrativt review (61) til, at der forekommer strukturelle ændringer i visse hjerneområder i forbindelse med depression, samtidig med at prækliniske studier indikerer, at træning øger koncentrationen af vækstfaktorerne, og efterfølgende ses øget volumen i de påvirkede hjerne-regioner. De narrative reviews introducerer ingen studier, der har undersøgt sammenhængen mellem fysisk aktivitet og VEGF eller IGF-1 hos personer med depression.

Således viser litteraturen, at hypotesen om vækstfaktorerne VEGF og IGF er baseret på et spinkelt empirisk grundlag og funderes primært i teoretisk viden og prækliniske studier. Kun ét RCT-studie har undersøgt sammenhængen i en population af personer med depression, og her findes ingen indikation for, at vækstfaktorerne skulle være virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og symptomreducering.

## Elektrisk aktivitet i hjernen

Et narrativt review (62) foreslår øget elektrisk aktivitet i visse områder af hjernen som en mekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og symptomreducering blandt personer med depression. Ingen systematiske reviews har undersøgt denne sammenhæng.

Reviewet baserer hypotesen på et nyere studie, som finder anormal elektrisk aktivitet i flere hjerneområder hos personer med depression. Det narrative review (62) fremhæver to studier, som har undersøgt, hvordan indsatser med kredsløbstræning påvirker depressive symptomer og elektrisk aktivitet i hjernen hos personer med depression: Et nyere RCT-studie af Olson et al., 2017, der viser øget hjerneaktivitet<sup>11</sup> og reducere af depressive symptomer efter otte ugers moderat træning med tre ugentlige sessioner af 45 minutters varighed (81), og et ikke-kontrolleret interventionsstudie af Silveira et al., 2010, der viser øget hjerneaktivitet<sup>12</sup> og reduktion af depressive symptomer efter en seks-måneders træningsindsats med to ugentlige sessioner af let til moderat aktivitet (82).

Således er der i litteraturen kun sparsom opbakning til øgning af den elektriske aktivitet i hjernen som virkningsmekanisme. Baseret på de fremhævede resultater fra enkelte interventionsstudier blandt personer med depression er det muligt, at elektrisk aktivitet i visse områder af hjernen kan udgøre en virkningsmekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og symptomreduktion. Denne hypotese sandsynliggøres dog kun i begrænset omfang.

<sup>11</sup> Øget N2 amplitude i ERP ved the Flanker task.

<sup>12</sup> EEG-ændringer: lavere  $\theta$  bølgefrequens i områderne - P3, P4, T5, T6, O1 og O2

## Oxidativ stress

Ud af de inkluderede reviews belyser tre narrative (45, 61, 74) reduktion af oxidativ stress som potentiel virkningsmekanisme mellem træning og symptomreducing ved depression. Ingen systematiske reviews har undersøgt denne sammenhæng.

De tre narrative reviews foreslår, at oxidativ stress i hjernen kan være med til at forklare de strukturelle ændringer, der ses i hjernen hos personer med depression. Et review (45) funderer hypotesen i prækliniske studier, hvor dyr med depressiv adfærd viser tegn på oxidativ stress i flere af hjernens regioner, blandt andet hippocampus. Lignende fund refereres fra studier i mennesker (61), hvor flere systematiske reviews underbygger en sammenhæng mellem depression og forhøjet oxidativ stress i kroppen. Det fremsættes yderligere (45, 61), at prækliniske studier samt et systematisk review med personer uden psykisk sygdom har indikeret, at regelmæssig længerevarende træning kan beskytte mod oxidativ stress. Et narrativt review (61) henviser endvidere til et præklinisk studie, der viser, at træning kan reducere oxidativ stress i hjernen – blandt andet specifikt i hippocampus. I et af de narrative reviews (61) præsenteres et RCT-studie af Schuch et al. fra 2014, med 26 deltagere, hvor personer med svær depression opnår reduceret oxidativ stress i kroppen efter en 12-ugers træningsindsats med tre ugentlige sessioner (65). Det fremgår ikke af reviewet om, der er en videre sammenhæng mellem denne reduktion af oxidativ stress og depressive symptomer.

På tværs af de inkluderede reviews i litteraturgennemgangen sandsynliggøres hypotesen om oxidativ stress som virkningsmekanisme både med prækliniske studier og et systematisk review på personer uden psykisk sygdom. Effekten af fysisk aktivitet på oxidativ stress underbygges videre med et enkelt mindre studie på personer med depression. Der er en indikation for, at fysisk aktivitet kan reducere oxidativ stress, men der er uvished om den videre sammenhæng med reduktion af depressionssymptomer.

## HPA-aksen

Syv narrative reviews (61, 63, 70-75) belyser påvirkning af HPA-aksen som en mulig virkningsmekanisme mellem træning og symptomreducing ved depression. Ingen systematiske reviews har undersøgt denne sammenhæng.

De narrative reviews sandsynliggør hypotesen, idet der er fundet forøget aktivitet i HPA-aksen samt et øget niveau af kroppens stresshormon i personer med depression, og foreslår, at træning over længere tid kan normalisere HPA-aksens funktion. I enkelte narrative reviews (61, 73) funderes hypotesen yderligere med prækliniske studier og studier i mennesker uden psykisk sygdom, der viser, at træning har en positiv indvirkning på HPA-aksens funktion. Der berettes videre, at udskillelsen af stress-hormon både mindskes og forsvinder hurtigere fra kroppen, samtidig med at vævet bliver mindre følsomt over for påvirkninger af stress-hormon. Et review (63) peger også på, at træning kan virke ved at øge udskillelsen af stoffet ANP, som har en hæmmende effekt på HPA-aksen. Et narrativt review (61) præsenterer litteratur, hvor sammenhængen er undersøgt i personer med depression. Forfatterne refererer et ikke-kontrolleret pilotstudie af Foley et al. fra 2008, med 23 personer

med depression, der viser nedsat aktivitet i HPA-aksen<sup>13</sup> efter en tre-måneders træningsindsats (83), og et studie med lignende fund af Krogh et al., 2013, hvor en 12-ugers træningsindsats også fører til nedsat aktivitet i HPA-aksen<sup>14</sup> hos personer med depression, samt et andet studie af Krogh et al. 2010, hvor der ikke ses nogen sammenhæng. Der præsenteres ikke nogen litteratur, hvor den videre sammenhæng med depressionssymptomer undersøges.

Således bakker samtlige narrative reviews op om påvirkning af HPA-aksen som en virkningsmekanisme mellem fysisk aktivitet og reducere af depressionssymptomer. Flere prækliniske studier og enkelte studier på personer uden psykisk sygdom sandsynliggør, at træning over tid kan påvirke HPA-aksen. I tillæg findes tre mindre interventionsstudier, hvoraf to finder en positiv sammenhæng mellem fysisk aktivitet og nedsat aktivitet i HPA-aksen. Den videre sammenhæng med symptomreducing er ikke belyst, og der er således kun en svag indikation for nedsat aktivitet i HPA-aksen som mulig mekanisme mellem fysisk aktivitet og symptomreducing.

## Monoaminer

Monoamin-hypotesen bliver berørt i 11 af de inkluderede narrative reviews (47, 62, 63, 69-71, 73, 75, 84, 85) og afdækkes i ét systematisk review (60).

Det systematiske review med metaanalyse af Schuch et al. (2016) (60), har til formål at undersøge betydningen af samtlige potentielle patofysiologiske virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og symptomreduktion blandt personer med depression – heriblandt serotonin. Reviewet identificerer kun ét kontrolleret interventionsstudie udført på 113 deltagere (86), der har undersøgt effekten af træning på serotonin (tilhører gruppen af monoaminer) hos personer med depression. Graden af depression fremgår ikke af reviewet, ligesom det ikke fremgår, om der blev givet sideløbende behandling. Træningsindsatsen bestod af daglig træning i en uge, hvorefter der blev målt på forskellige serotonin-markører. Reviewet beskriver ikke træningsintensiteten. Serotonin-niveauet er ikke ændret signifikant for nogen af de målte serotonin-markører efter en uges træning. Herudover bliver der ikke set nogen sammenhæng mellem ændring i serotonin og symptomreducing.

Blandt de inkluderede narrative reviews er der bred enighed om, at niveauet af serotonin kan øges gennem træning, hvilket baseres på viden fra både prækliniske studier og studier i personer uden psykisk sygdom. Hypotesen for monoamin som virkningsmekanisme mellem symptomreducing og depression underbygges herudover på forskellig vis i de inkluderede reviews. Nogle narrative reviews (70, 85) påpeger blandt andet, at personer med depression har et lavere niveau af serotonin i hjernen end den generelle befolkning, mens nogle reviews (63, 69) lægger vægt på, at nogle antidepressive præparater virker ved at sikre et højere niveau af serotonin. Et review (84) refererer desuden til et præklinisk studie, hvor træning øger serotonin og reducerer depressiv adfærd.

De identificerede reviews viser, at fysisk aktivitets påvirkning af monoaminer er velunderbygget med både prækliniske studier og studier udført på personer uden psykisk sygdom. Sammenhængen er ikke eftervist i personer med depression. For nuværende er det således ikke underbygget, at udskillelse af monoaminer er en virkningsmekanisme mellem fysisk aktivitet og symptomreducing.

<sup>13</sup> Reducering i kortisol-opvågningsrespons

<sup>14</sup> Reducering i kroppens copeptin-niveau

## Immunologiske faktorer

To systematiske (60, 87) og otte narrative (45, 61, 62, 70, 71, 74, 75, 84, 88) reviews afdækker immunologiske faktorer som en potentiel virkningsmekanisme for træningseffekt på symptomreduktion ved depression.

Et systematisk review af Eyre og Baune fra 2014 har til formål at afdække, hvordan immunsystemet er involveret i depression og fald af kognitiv funktion blandt ældre. Herudover bliver det belyst, hvordan forskellige typer af træning påvirker immunsystemet hos personer med depression eller fald i kognitiv funktion. Sammenhængen mellem fysisk aktivitet og fald i kognitiv funktion belyses ikke i denne litteraturgennemgang. Eyre og Baune (2014) identificerer et RCT-studie (89) med en studiepopulation på 73 personer og et tværsnitsstudie med 97 deltagere (90), som har undersøgt immunologiske faktorer som virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og reduktion af depressions symptomer.

Et systematisk review med metaanalyse af Schuch et al., 2016 (60) har til formål at undersøge betydningen af samtlige potentielle patofysiologiske virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og symptomreduktion blandt personer med depression - heriblandt immunologiske faktorer. Reviewet identificerer tre kontrollerede interventionsstudier (86, 89, 91), der har undersøgt effekten af fysisk aktivitet på immunologiske faktorer. Alle tre studier undersøger IL-6, og der bliver foretaget en metaanalyse for at afdække træningseffekt på denne inflammationsmarkør. Metaanalysens samlede population er på 297 deltagere, hvor de inkluderede primærstudier har mellem 72 og 113 deltagere. Herudover har de tre identificerede studier hver især undersøgt fem andre inflammatoriske markører (hs-CRP, IL-6, IL- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , Neopterin, TNF- $\alpha$ ). Da hver af disse kun er repræsenteret i et af de tre studier, er der ikke foretaget en metaanalyse for disse markører. Begge reviews undersøger sekundært, om der er sammenhæng mellem immunologiske faktorer og symptomreduktion.

Et RCT-studie af Rethorst et al. fra 2013 indgår i begge systematiske reviews, herudover er der ikke overlap mellem inkluderede primærstudier. I begge reviews har deltagerne en klinisk depression, der var diagnosticeret af en sundhedsprofessionel eller ud fra et spørgeskema, der er valideret til at vurdere tilstedeværelsen af depression. I reviewet af Eyre og Baune havde deltagerne i de to primærstudier moderat til svær depression, mens reviewet af Schuch et al. ikke oplyser graden af depression. Ingen af de to reviews beskriver, om deltagerne modtog sideløbende behandling som medicin eller terapi.

Intensitetsniveauet af fysisk aktivitet i alle de inkluderede primærstudier var af moderat til høj intensitet og varierede mellem studierne fra daglig træning i en uge til træning tre gange om ugen over 12 uger. Reviewet af Schuch et al. finder ingen effekt af træning på nogen af de inkluderede inflammatoriske markører (60). Eyre og Baune refererer ligeledes, at der ikke ses nogen sammenhæng mellem fysisk aktivitet og IL-6 (87). Begge systematiske reviews henviser dog til, at Rethorst et al., 2013, i et interventionsstudie finder en sammenhæng mellem fald i inflammationsmarkøren IL- $\beta$  og reduktion i depressionssymptomer blandt personer, der træner ved høj intensitet, denne sammenhæng findes ikke i kontrolgruppen (træning ved lav intensitet).

Flere af de inkluderede reviews (61, 71, 84, 87) underbygger hypotesen om immunologiske faktorer som virkningsmekanisme med flere systematiske reviews og metaanalyser, der viser, at personer med depression sammenlignet med den generelle befolkning har et øget niveau af inflammation i

kroppen, hvilket blandt andet kommer til udtryk ved et forøget niveau af pro-inflammatoriske cytokiner. Hertil refererer det narrative review af Kandola et al. (2019) til et systematisk review af 14 studier, der indikerer, at anti-inflammatorisk medicin kan reducere depressionssymptomer. Baseret på både enkeltstudier og metaanalyser argumenterer enkelte reviews (61, 71) for, at fysisk aktivitet reducerer inflammation i personer uden psykisk sygdom. Samtidig fremlægges det i samtlige reviews (45, 61, 70, 84, 87), at der i prækliniske studier ses en tydelig sammenhæng mellem træning, reducere af inflammation og depressiv adfærd.

Fire narrative reviews (61, 71, 75, 84) henviser ligeledes til primærstudiet af Rethorst et al. (2013), som indgår i de systematiske reviews. Herudover præsenterer de narrative reviews flere primærstudier, der undersøger sammenhængen mellem træning, immunologiske faktorer og symptomreduktion. Et RCT-studie af Lavebratt et al. fra 2017 (92) bliver beskrevet i flere reviews (61, 71, 75). Dette studie på personer med depression viser en reduktion i inflammationsmarkøren IL-6 efter en 12-ugers træningsindsats, og at denne reduktion af inflammation hænger sammen med reduktion i depressionssymptomer. Herudover refererer flere narrative reviews (61, 62, 70) til forskellige interventionsstudier. Heriblandt et nyere RCT-studie af Euteneuer et al. fra 2017, hvor 98 personer med depression blev randomiseret til en 16-ugers træningsindsats eller til en kontrolgruppe uden træning – begge grupper modtog sideløbende psykologisk behandling. Det beskrives, at dette RCT-studie viser en øgning i anti-inflammationsmarkøren IL-10 i træningsindsatsgruppen, men at der ikke er forskel på depressionssymptomer mellem de to grupper (93). Der henvises desuden til to ikke-kontrollerede interventionsstudier. Et af Hallberg et al. fra 2010 (94), hvor træning har en umiddelbar effekt på kroppens inflammationsniveau både hos personer med og uden depression og et andet studie af Khorvash et al. 2012 (95), hvor 10 ugers styrketræning reducerer inflammation blandt en gruppe på 60 universitetsstuderende med et højt niveau af depressive symptomer.

Samlet set er hypotesen om immunologiske faktorer som virkningsmekanisme således understøttet af ovenstående reviews med både prækliniske studier og studier udført på personer uden psykisk sygdom. Desuden underbygges hypotesen yderligere med sammenhængen mellem anti-inflammatorisk medicin og symptomreduktion. Flere studier i de inkluderede reviews har endvidere undersøgt sammenhængen mellem fysisk aktivitet og immunologiske faktorer blandt personer med depression. Nogle af disse indikerer, at træning påvirker inflammation, mens andre ikke finder en sammenhæng. Der er ligeledes inkonsistente fund af korrelation mellem reduceret inflammation og symptomreduktion. Der er således nogen indikation for, at reduktion af immunologiske faktorer kunne være en virkningsmekanisme mellem fysisk aktivitet og reduktion af depressionssymptomer.

## 5.3.2 Fysiologiske mekanismer

### Søvn

Uregelmæssig og forstyrret søvn anses som et typisk symptom på depression (70). Samtidig vurderes søvn dog også potentielt at kunne udgøre en mekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og depression. Denne sammenhæng er beskrevet i to narrative reviews (47, 70).

I et af de narrative reviews præsenterer forfatterne en hypotese om, at fysisk aktivitet kan have en symptomreducerende effekt på depression ved at forbedre søvnkvaliteten blandt personer med depression (47). Forfatterne sandsynliggør denne hypotese ved at beskrive, at et RCT-studie af Singh et al. (1997) har undersøgt effekten af et 10-ugers styrketræningsforløb på henholdsvis subjektiv søvnkvalitet og depressive symptomer blandt personer diagnosticeret med depression (47). De deltagere, der modtog træningsindsatsen, opnår signifikant større forbedringer i både subjektiv søvnkvalitet og depressive symptomer sammenlignet med deltagerne i kontrolgruppen (47). Samtidig beskrives det, at forbedringerne i søvnkvalitet korrelerede med forbedringerne i depressive symptomer. Det er på baggrund af dette studie dog ikke muligt at vurdere kausaliteten, altså om forbedringerne i søvnkvalitet har haft en indvirkning på de depressive symptomer eller omvendt.

I det andet narrative review præsenterer forfatterne en hypotese om, at udtømning af katekolaminer kan udgøre en mulig forklarende mekanisme for så vidt angår sammenhængen mellem træning og søvn blandt deprimerede (70). Forfatterne sandsynliggør hypotesen med henvisning til en række studier, hvor det beskrives, at udtømning af katekolaminer har vist sig at være associeret med søvnighed blandt både raske og personer med depressive symptomer, og at fysisk aktivitet samtidig ser ud til at have en positiv effekt på dannelsen af katekolaminer (70). Forfatterne præsenterer imidlertid ikke detaljeret information om, hvilke populationer eller hvilken type af fysisk aktivitet de inkluderede studier er baseret på.

De ovenstående reviews har således præsenteret og sandsynliggjort søvn som en mulig mekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og depression. Denne mekanisme er dog kun sparsomt belyst i litteraturen, hvorfor der ikke er tilstrækkelig evidens til hverken at be- eller afkræfte søvn som en mulig virkningsmekanisme.

### Fysisk form

Et systematisk review af Robertsen et al. (2012) med en inkluderet metaanalyse har undersøgt effekten af gang på depressionssymptomer blandt personer med depression (96). Derudover undersøger reviewet også, om der er en sammenhæng mellem forbedret fysisk form og reduktion af depressionssymptomer (96).

Det systematiske review er baseret på otte RCT-studier med en samlet studiepopulation på 341 deltagere med 11-127 deltagere i de enkelte studier (96). Studiepopulationerne består af personer, der enten var blevet klinisk diagnosticeret med depression eller havde en score på en depressions-skala, der indikerede en mulig depressions- eller fødselsdepressionsdiagnose (96). Indsætterne bestod enten af indendørs gang på løbebånd, udendørs gang i grupper eller udendørs gang individuelt

(96). Indsatserne forløb over en periode på 6-26 uger, med 2-5 ugentlige sessioner og 18-78 sessioner i alt. Derudover inkluderede indsatsen i nogle af studierne også en form for opvarmning, udstrækning, ledmobilitetsøvelser eller styrketræning. I flere af de inkluderede studier modtog deltagerne behandling i form af eksempelvis kognitiv adfærdsterapi sideløbende med forløbet i det pågældende studie (96). Fire af de inkluderede RCT-studier undersøger endvidere deltagernes fysiske form før og efter indsatsen. Fysisk form blev undersøgt enten ved at måle hjertefrekvens, udholdenhed gennem en 12-minutters gangtest eller ved at måle den maksimale iltoptagelse i minuttet pr. kg. kropsvægt ved maksimal ydeevne (VO<sub>2</sub>-max) (96).

På baggrund af det systematiske review konkluderer forfatterne, at gang ser ud til at kunne bidrage til en reduktion af depressionssymptomer, men at evidensen herfor er begrænset (96). Forfatterne finder ingen sammenhæng mellem forbedringer i fysisk form og lindring af depressionssymptomer og kan således ikke underbygge fysisk form som en mulig virkningsmekanisme (96). Samtidig kan det på baggrund af dette review dog ikke udelukkes, at en sådan mekanisme eksisterer.

### 5.3.3 Psykologiske mekanismer

#### Adfærdsaktivering

I forbindelse med litteratursøgningen er der identificeret fire narrative reviews, der præsenterer en hypotese om adfærdsaktivering som en potentiel virkningsmekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og depression (47, 69, 75, 88). Der bliver imidlertid ikke identificeret nogen systematiske reviews, der undersøger eller præsenterer adfærdsaktivering som mekanisme.

Det beskrives i flere reviews, at adfærdsaktivering er en velunderbygget terapiform, der ofte anvendes som en komponent i behandlingen af depression (47, 88). Adfærdsaktivering handler om at bryde adfærdsmønstre relateret til depression, såsom eksempelvis inaktivitet og tilbagetrækning, der kan bidrage til en fastholdelse af de depressive symptomer (47, 75, 88). Rationalet bag adfærdsaktivering er overordnet set, at depressionssymptomer kan reduceres ved at bryde den depressive adfærd gennem etablering af positive aktiviteter, der kan fremme positive følelser (47, 75).

I tre af de identificerede reviews præsenteres det, at fysisk aktivitet potentielt kan reducere depressionssymptomer ved at indgå som en komponent i adfærdsaktivering (47, 69, 88). I det fjerde review beskrives det med henvisning til to studier (Craft et al., 2013 og O'Dougherty et al., 2012) blandt personer med depression, at fysisk aktivitet har vist sig at kunne virke som et led i adfærdsaktivering ved at lede dem væk fra uhensigtsmæssige strategier og depressiv adfærd samt bidrage til en øget tilfredshedsfølelse (75). Reviewet præsenterer imidlertid ingen information om graden af depression i studiepopulationerne eller hvilken type af fysisk aktivitet, der har indgået i de to studier (75).

I de fire identificerede reviews præsenteres således en hypotese om, at fysisk aktivitet kan indgå som en komponent i adfærdsaktivering og på den måde bidrage til en reduktion i depressive symptomer. Denne hypotese underbygges dog kun med et spinkelt empirisk grundlag.

## Selvværd og fysisk selvopfattelse

I forbindelse med litteratursøgningen er der identificeret seks narrative reviews, der beskriver selvværd og fysisk selvopfattelse som potentielle virkningsmekanismer i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og depression (61, 72, 73, 75, 85, 88). Der bliver imidlertid ikke identificeret nogen systematiske reviews, der undersøger eller præsenterer sådanne virkningsmekanismer.

I et af de narrative reviews præsenteres det, at der formodes at eksistere et cyklisk forhold mellem selvværd og depression, hvor et lavt selvværd forværrer depressive symptomer, hvilket forringer selvværdet yderligere (61). Samtidig præsenterer flere af de narrative reviews, at en række studier finder, at fysisk aktivitet kan have en positiv indvirkning på selvværd, hvilket formodes potentielt at kunne have en lindrende effekt på depressive symptomer (61, 73, 88). De inkluderede reviews indeholder imidlertid ikke information om studiepopulationerne eller mængden og hvilken type af fysisk aktivitet, der indgår i studierne (61, 73, 88).

I forlængelse af ovenstående foreslår flere af de narrative reviews, at fysisk aktivitet kan forbedre selvværd og lindre depressive symptomer gennem forbedringer af den fysiske selvopfattelse (61, 72, 75, 85). I et review beskrives det, at fysisk selvopfattelse anses som en komponent af overordnet selvværd og omhandler kropsovfattelse, og hvordan en given person opfatter sit fysiske "selv" (61).

Flere af de narrative reviews underbygger denne hypotese ved at referere til et studie af Knapen et al. fra 2005 (61, 72, 85). I disse reviews beskrives det, at et 16-ugers psykomotorisk terapiforløb, hvori fysisk aktivitet indgik som en komponent, forbedrer den fysiske selvopfattelse og overordnet selvværd samt reducerer depressionssymptomer blandt indlagte psykiatriske patienter, hvoraf 32 % var diagnosticeret med depression (61, 85). Det beskrives endvidere, at studiet finder, at forbedringerne i fysisk selvopfattelse korrelerer med forbedringerne i overordnet selvværd og reduktionen i depressionssymptomer (61, 85). Ingen af de identificerede reviews præsenterer imidlertid information om mængden eller hvilken type af fysisk aktivitet, der indgår i det pågældende studie.

Seks identificerede reviews beskriver selvværd og fysisk selvopfattelse som potentielle virkningsmekanismer i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og depression (61, 72, 73, 75, 85, 88). Det empiriske belæg er begrænset, hvorfor sammenhængen kun i meget begrænset omfang kan sandsynliggøres.

## Self-efficacy

I forbindelse med litteratursøgningen er identificeret seks narrative reviews, der præsenterer en hypotese om self-efficacy som en potentiel virkningsmekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og depression (47, 61, 62, 73, 75, 88). Der er imidlertid ikke identificeret nogen systematiske reviews, der undersøger eller præsenterer self-efficacy som mekanisme.

Et af de identificerede reviews af Daley fra 2008 beskriver med reference til to studier af henholdsvis Fox (2000) og Taylor og Fox (2005), at der blandt forskellige studiepopulationer er fundet en sammenhæng mellem træning og self-efficacy (88). Der præsenteres dog ikke information om studiepopulationerne eller mængden og typen af fysisk aktivitet i de pågældende studier (88). Reviewet beskriver samtidig, at personer med depression ofte føler, at de mangler kontrol over deres liv, og de føler ikke, at de har evnerne til at skabe forandringer i deres liv (88). På baggrund heraf foreslås det

i reviewet, at træning kan give personer med depression en følelse af at kunne præstere noget og fremme self-efficacy (88).

Et andet narrativt review af Zemberi (2020) præsenterer en lignende hypotese om, at træning kan forbedre self-efficacy, hvilket formodes at kunne medføre en reduktion af depressive symptomer (75). Reviewet beskriver i den forbindelse, at regelmæssig træning kan forbedre self-efficacy ved at fremme tiltroen til egne evner og mestringsoplevelsen i forhold til at præstere og gennemføre forskellige opgaver (75). Denne forbedring i self-efficacy formodes at kunne fremme et positivt selvbillede og øge tiltroen til, at man kan håndtere negative tanker og følelser (75). I dette review underbygges hypotesen dog ikke af nogen studier.

Imidlertid underbygger et narrativt review af Kandola (2019) en lignende hypotese med reference til forskellige studier (61). Der refereres blandt andet til et RCT-studie af Haller et al. fra 2018, der finder, at en 8-ugers internetbaseret træningsindsats reducerer depressive symptomer og øger self-efficacy blandt personer diagnosticeret med depression sammenlignet med en inaktiv kontrolgruppe (61). Der refereres endvidere til et andet studie af Pickett et al. fra 2012, der finder, at self-efficacy medierer forholdet mellem fysisk aktivitet og depression blandt personer diagnosticeret med depression (61). I reviewet præsenteres der imidlertid ingen information om mængden eller hvilken type af fysisk aktivitet, der har indgået i studierne (61).

Et narrativt review af Zhao et al. (2020) underbygger ovenstående hypotese med reference til et studie af LeCheminant et al. (2014), hvor 30 kvinder efter fødsel modtog en træningsindsats bestående af to ugentlige progressive styrketræningssessioner over en periode på 18 uger (62). I den forbindelse beskrives det, at der bliver observeret forbedringer i forhold til både depressionssymptomer og self-efficacy (62).

I et narrativt review af Stathopoulou et al. (2006) beskrives det endvidere med henvisning til et studie af Craft (2005), at deltagelse i et træningsprogram forbedrer self-efficacy i form af en forbedret opfattelse af egen evne til at håndtere depression (47). Studiet anvender et kvasi-eksperimentelt design og finder, at de kvinder, der modtog en træningsindsats, havde signifikant højere self-efficacy i relation til håndtering af depression og færre depressionssymptomer sammenlignet med den inaktive kontrolgruppe (47). Reviewet præsenterer imidlertid ingen information om graden af depression i studiepopulationen eller mængden og typen af fysisk aktivitet, der indgår i studiet (47).

Et narrativt review af Groh (2019) underbygger hypotesen om self-efficacy som mediator i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og depression med reference til studiet af Kangas et al. (2005) (73). Det præsenteres, at studiet finder, at self-efficacy er betydeligt højere blandt personer diagnosticeret med depression på de dage, hvor de træner, sammenlignet med dage, hvor de ikke træner (73). Ydermere ser det ud til, at personer med en sværere grad af depression ser ud til at være mere følsomme over for, om de får trænet eller ej. I reviewet bliver der dog ikke præsenteret noget information om mængden eller typen af fysisk aktivitet i det pågældende studie.

Samlet peger de seks identificerede reviews på self-efficacy som en sandsynlig forklaring på, hvordan fysisk aktivitet kan medføre reduktion af symptomer blandt personer med angst og depression. Den fremstillede viden er funderet på et teoretisk grundlag, og der fremhæves flere forskellige enkeltstudier, der har eftervist sammenhængen mellem fysisk aktivitet og self-efficacy. Der er dog uklare omkringing betydningen af typen af fysisk aktivitet og den kontekst, den er udført i. Desuden er det fortsat uklart, om øget self-efficacy som følge af fysisk aktivitet kan forklare oplevelsen af øget sygdomsmestring og symptomreduktion.

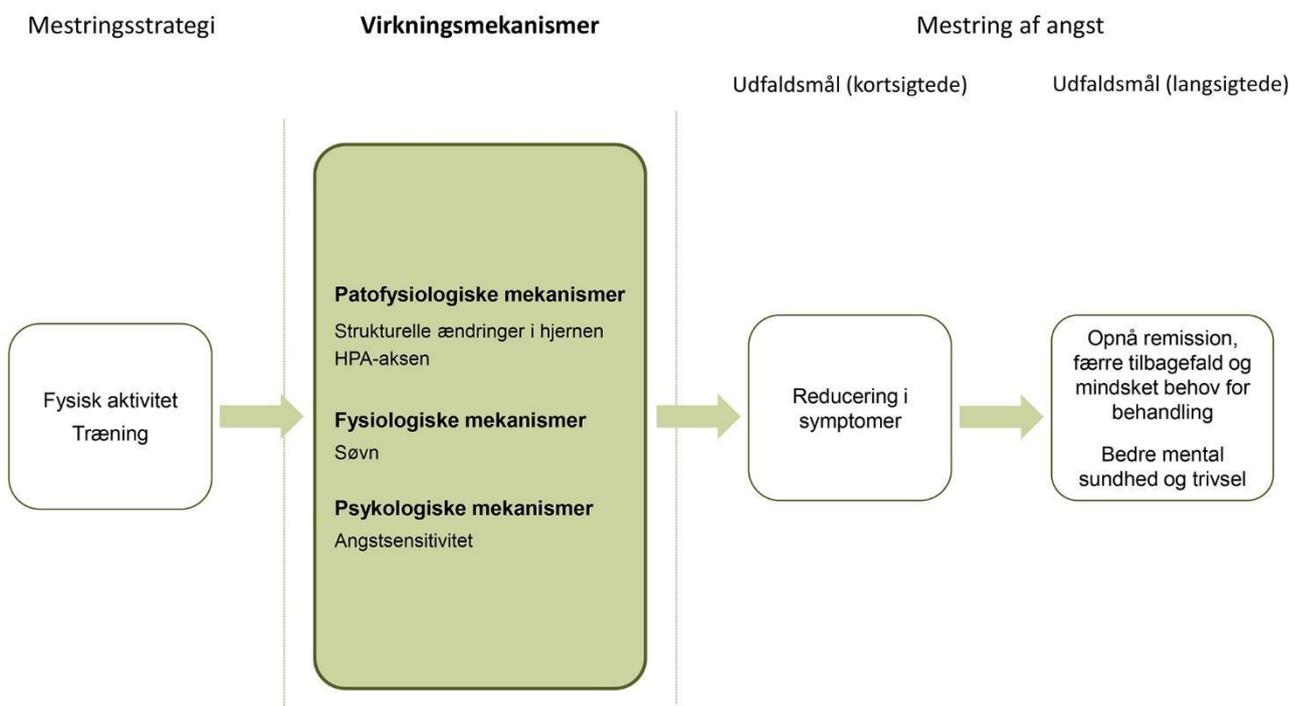
## **Ikke-identificerede eller sandsynliggjorte mekanismer**

Med udgangspunkt i den indledende programteori var der en forventning om at identificere flere mekanismer end de ovenfor beskrevne. En del af disse bliver ikke belyst i de inkluderede reviews, mens andre er præsenteret, men ikke understøttet med studier blandt personer, der havde en depression. Disse inkluderer: øget udholdenhed, afledning (fokus flyttes fx fra negative følelser eller tanker), kropsbevidsthed (embodiment, fornemmelse og sansning af kroppen, kropslig væren), sense of coherence, øget autonomi, positiv sanseoplevelse/oplevelse, social interaktion/social støtte/socialt netværk, afstigmatisering, reduceret ensomhed og nærvær (samhørighed/en følelse af at være inkluderet).

## 5.4 Angst

I forbindelse med projektets begyndelse blev der udviklet en indledende version af en programteori, som efterfølgende blev revideret og kvalificeret af eksperter på området (se bilag 2 Den indledende programteori). Denne programteori danner udgangspunkt for litteratursøgningen og den efterfølgende screeningsproces og er løbende blevet revideret gennem en iterativ proces.

Programteorien nedenfor er resultatet af denne proces og illustrerer de identificerede mekanismer, der er blevet undersøgt blandt personer med angst i de inkluderede reviews (Figur 6). I programteorien indgår de aktiviteter, der forventes at kunne aktivere virkningsmekanismerne for henholdsvis de kortsigtede og langsigtede udfaldsmål. Det fremgår således af programteorien, at aktiviteterne fysisk aktivitet og træning forventes at kunne aktivere en række patofysiologiske, fysiologiske og psykologiske virkningsmekanismer. Disse virkningsmekanismer forventes at kunne medføre et kortsigtet udfaldsmål i form af reducere i angstsymptomer, hvilket ydermere forventes at kunne medføre en række langsigtede udfaldsmål i form af opnåelse af remission, færre tilbagefald, mindsket behov for behandling samt bedre mental sundhed og trivsel. Til trods for programteoriens lineære opstilling af sammenhæng mellem aktiviteter, virkningsmekanismer og udfaldsmål vil det være forventeligt, at der eksisterer et mere dynamisk samspil mellem programteoriens elementer og på tværs af de forskellige virkningsmekanismer.



Figur 6 – Programteori: Virksomme mekanismer mellem fysisk aktivitet og angst

## 5.4.1 Patofysiologiske mekanismer

### BDNF – hippocampus vækstfaktor

Ud af de inkluderede reviews præsenterer syv narrative reviews BDNF som potentiel virkningsmekanisme mellem fysisk træning og reducere af angstsymptomer (63, 69, 72, 97-100). Ingen systematiske reviews har undersøgt denne sammenhæng.

Der præsenteres forskellige bagvedliggende hypoteser for BDNF som en potentiel virkningsmekanisme i relationen mellem fysisk aktivitet og reducere af depressive symptomer.

Kandola et al. 2019 og Wegner et al. 2014 foreslår BDNF som mekanisme grundet denne vækstfaktors virkning på hippocampus og uddyber videre, at hippocampus er involveret i regulering af stress (63, 97), og at hjerneregionen muligvis er påvirket hos patienter med PTSD (97). Ifølge flere reviews (99, 100) kan BDNF være en potentiel virkningsmekanisme, da nedsat BDNF er associeret med øget forekomst af angstsymptomer i den generelle befolkning (99, 100) og hos personer med panikangst eller PTSD, og der samtidig er indikationer for, at personer med panikangst, der har et højere niveau af BDNF, responderer bedre på eksponeringsterapi (99).

Samtlige narrative reviews (Szuhany, Machado, Wegner, DeBoer) refererer til det samme kontrollerede studie af Ströhle et al. fra 2010 med en studiepopulation på 24 personer, der undersøger sammenhængen mellem træning og BDNF i personer med panikangst (101). De narrative reviews beskriver, at en gruppe patienter med panikangst havde lavere BDNF end en kontrolgruppe af personer uden psykisk sygdom. Begge grupper gennemførte en 30-minutters træningsindsats af moderat intensitet, hvorefter koncentrationen af BDNF stiger signifikant i gruppen med panikangst efter indsatsen, mens der ikke ses nogen ændring i BDNF hos kontrolgruppen.

I litteraturen er hypotesen om BDNF som virksom mekanisme overvejende teoretisk funderet og knytter sig til et mindre udsnit af litteratur omkring hippocampus-funktion og morfologiske ændringer i hippocampus eller BDNF set ved enkelte angstlidelser (PTSD og panikangst) samt et kontrolleret studie, hvor personer med panikangst oplever umiddelbare ændringer i BDNF efter en træningsindsats. Der er således brug for yderligere forskning for at underbygge hypotesen om BDNF som medierende virkningsmekanisme for sammenhængen mellem fysisk aktivitet og reducere af angstsymptomer.

### HPA-aksen

Syv narrative reviews afdækker, om påvirkning af HPA-aksen kunne være en virkningsmekanisme mellem træning og reducere af angstsymptomer (63, 72, 98-100, 102, 103). Ingen systematiske reviews har undersøgt denne sammenhæng.

De narrative reviews beskriver, at funktionen af HPA-aksen generelt er forstyrret hos personer med angsttilstande, mens to reviews (100, 102) refererer specifikt til forstyrrelser i HPA-aksen ved PTSD, hvor man kender til sammenhænge mellem symptomreducere og normalisering af HPA-aksens funktion. Samtlige syv narrative reviews foreslår træning som en mulig indsats til at normalisere

HPA-aksens funktion og dermed reducere symptomer på angst. Inkluderede reviews baserer overvejende hypotesen på resultater fra prækliniske studier, hvor nogle reviews (63, 98) beskriver en reduceret udskillelse af kortisol under akut stress samtidig med, at vævets sensitivitet for kortisol nedsættes og kortisol forsvinder fra kroppen hurtigere. Samtidig refererer flere reviews (63, 102) til studier, hvor regelmæssig længerevarende træning af moderat til høj aktivitet ser ud til at nedsætte den kortisol-udskillelse, der finder sted ved fysisk aktivitet i personer uden psykisk sygdom. Nogle reviews (63, 98, 99) præsenterer også prækliniske studier (samt studier, hvor populationen ikke fremgår), hvor man har set en øgning af hormonet ANP i kroppen. Der argumenteres her for, at ANP virker reducerende på angstsymptomer ved at hæmme HPA-aksen. DeBoer et. al., (2012) (99) refererer herudover til et interventionsstudie af Ströhle et al., 2006, hvor 10 personer med panikangst efter 30 minutters træning ved moderat intensitet opnår et øget niveau af ANP og færre symptomer på angst ved efterfølgende administration af et angstinducerende stof (104).

Samtlige narrative reviews bakker op om påvirkning af HPA-aksen funktion som en virkningsmekanisme mellem fysisk aktivitet og symptomreducering ved angst. Hypotesen er understøttet med prækliniske studier og studier med personer uden psykisk sygdom, der antyder, at træning over tid kan påvirke HPA-aksens funktion. Virkningsmekanismen er kun sparsomt belyst blandt personer, der har angst, hvor et enkelt studie peger på, at fysisk aktivitet kan nedregulere HPA-aksen gennem øgning af det angstreducerende hormon ANP, og at der ses en videre sammenhæng mellem ANP og symptomreducering. Der er altså en spinkel indikation for, at nedregulering af HPA-aksen er en virkningsmekanisme mellem fysisk aktivitet og reducere af angstsymptomer.

## 5.4.2 Fysiologiske mekanismer

### Søvn

Et systematisk review præsenterer en hypotese for søvn som en potentiel mekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og angstsymptomer blandt personer med posttraumatisk stressforstyrrelse (PTSD) (105).

Det systematiske review undersøger effekten af fysisk aktivitet på søvnkvalitet samt indvirkningen af fysisk aktivitet på symptomer for PTSD, angst og depression blandt personer med PTSD (105). Det systematiske review er baseret på fire RCT-studier med en samlet studiepopulation på 176 deltagere, rangerende fra 19-58 deltagere i de enkelte studier (105). Studiepopulationerne består af personer, der enten var blevet klinisk diagnosticeret med PTSD eller havde en score på en PTSD-skala, der indikerede en mulig PTSD-diagnose (105). Indsatserne med fysisk aktivitet i de inkluderede RCT-studier består enten af styrketræning eller styrketræning kombineret med løb og cykling. I alle indsatser blev deltagerne tilbudt træning tre gange om ugen over en periode på 3-12 uger. Der er ingen oplysninger om træningsindsatsernes intensitet i de inkluderede studier. I alle de inkluderede studier modtog studiedeltagerne en form for behandling sideløbende med forløbet i det pågældende studie. Behandlingerne indebar farmakologisk behandling, kognitiv adfærdsterapi, psykoterapi og gruppeterapi (105).

Overordnet set konkluderer forfatterne, at fysisk aktivitet ser ud til både at kunne forbedre søvnkvalitet og reducere symptomer på PTSD, angst og depression blandt personer med PTSD (105). Det

kan på baggrund af dette review dog ikke vurderes, om der er en sammenhæng mellem de observerede forbedringer i søvnkvalitet og reduktionen i symptomer for hhv. PTSD, angst og depression. Forfatterne foreslår imidlertid, at reduktionen i PTSD-, angst- og depressionssymptomer, der bliver observeret som følge af den fysiske aktivitet, kan være relateret til forbedringerne i søvnkvalitet (105). Ifølge forfatterne underbygges denne hypotese af, at den største reduktion i angstsymptomer bliver observeret i de studier, hvor der samtidig bliver observeret de største forbedringer i søvnkvalitet (105). Forfatterne underbygger endvidere hypotesen ved at præsentere et studie af Whitworth et al. (2017), der finder, at effekten af fysisk aktivitet på PTSD-symptomer bliver medieret af søvnkvaliteten blandt personer med PTSD (105).

Således præsenterer det systematiske review en hypotese om, at søvn potentielt kan være en mekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og angst. Som beskrevet er hypotesen dog kun underbygget i et meget begrænset omfang.

### 5.4.3 Psykologiske mekanismer

#### Angstsensitivitet

I forbindelse med litteratursøgningen er der identificeret seks narrative reviews, der præsenterer en hypotese om reduceret angstsensitivitet som en potentiel virkningsmekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og angst (47, 69, 97, 99, 100, 103). Der er imidlertid ikke identificeret nogen systematiske reviews, der undersøger eller præsenterer reduceret angstsensitivitet som mekanisme.

Øget angstsensitivitet anses som et karakteristisk træk ved de fleste angstlidelser (103). Samtidig udgør angstsensitivitet en kognitiv risikofaktor for angstanfald og panikangst, hvorfor reduktioner i angstsensitivitet vurderes at være associeret med forebyggelse af angstanfald (99). Overordnet set indebærer angstsensitivitet en følsomhed over for angstrelaterede fysiske fornemmelser, såsom eksempelvis hjertebanken, åndenød og sved (69). Oplevelsen grunder i en forventning om, at symptomerne kan medføre skadelige konsekvenser (69). Da fysisk aktivitet kan inducere flere af de fysiske fornemmelser, som opleves ved angstanfald, uden at medføre de forventede skadelige konsekvenser, vurderes fysisk aktivitet at kunne reducere angstsensitivitet gennem såkaldt interoceptiv eksponering (47, 99). Interoceptiv eksponering ses som en komponent af kognitiv adfærdsterapi i behandlingen af angst, hvor formålet er at reducere frygten for de angstrelaterede fysiske fornemmelser ved gradvist at eksponere patienten for disse (106). I den forbindelse præsenteres en formodning om, at når de frygtede fysiske fornemmelser induceres gennem fysisk aktivitet, vil personer med angstsensitivitet begynde at forbinde de fysiske fornemmelser med gode og trygge oplevelser, hvilket kan reducere frygten og øge tolerancen for disse (97).

De narrative reviews underbygger hypotesen om angstsensitivitet som mekanisme med reference til en række studier, der har fundet, at fysisk aktivitet kan reducere angstsensitivitet blandt personer med en høj grad af angstsensitivitet (107-109). I flere reviews refereres der blandt andet til et studie af Broman-Fulks et al. fra 2004, hvor 54 personer med en høj grad af angstsensitivitet tilfældigt blev tildelt enten seks træningssessioner af høj intensitet (60-90% af makspuls) eller seks træningsses-

sioner af lav intensitet (under 60 % af makspuls) i løbet af to uger (47, 99, 103). Træningssessionerne var alle af 20-minutters varighed. Det præsenteres, at der bliver observeret signifikant større reduktioner i angstsensitivitet i gruppen, der modtog træningssessionerne af høj intensitet, sammenlignet med gruppen, der modtog træningssessionerne af lav intensitet (47, 99, 103).

Der refereres endvidere til et studie af Broman-Fulks et al. fra 2008, hvor studiepopulationen består af 24 personer med en høj grad af angstsensitivitet, der blev tildelt enten 6 træningssessioner af høj intensitet og 20-minutters varighed eller ingen træning i løbet af to uger (69, 99, 100, 103). Det præsenteres, at der bliver observeret en signifikant reduktion i angstsensitivitet i gruppen, der modtog træningssessionerne, mens der ikke blev observeret nogen signifikant ændring i angstsensitivitet i den ikke-trænende kontrolgruppe (69, 99, 100, 103).

Derudover refereres der i flere reviews også til et studie af Smits et al. fra 2008 (109), hvor en studiepopulation bestående af 60 personer med høj grad af angstsensitivitet blev fordelt i tre grupper (69, 97, 99, 100, 103). En af grupperne modtog i løbet af to uger seks træningssessioner af høj intensitet og 20-minutters varighed, mens en anden gruppe modtog de samme træningssessioner sammen med kognitiv adfærdsterapi (99). Den tredje gruppe udgjorde kontrolgruppen og blev blot skrevet på en venteliste (99). I studiet bliver der observeret en signifikant reduktion i angstsensitivitet i de to indsatsgrupper sammenlignet med kontrolgruppen (69, 97, 99, 100, 103). Samtidig præsenteres det, at kombinationen af fysisk aktivitet og kognitiv adfærdsterapi ikke ser ud til at reducere symptomer mere effektivt end fysisk aktivitet alene (69, 103). Det præsenteres endvidere i et review, at der i træningsgrupperne bliver observeret signifikante reduktioner i angstsymptomer sammenlignet med kontrolgruppen (99). Et andet review, som også beskriver studiet af Smits et al., indikerer, at den observerede effekt af fysisk aktivitet på depressive symptomer bliver medieret af angstsensitivitet (69).

## **Ikke-identificerede eller sandsynliggjorte mekanismer**

Med udgangspunkt i den indledende programteori var der en forventning om at identificere flere mekanismer. En del af disse bliver ikke belyst, mens andre er præsenteret, men ikke understøttet med studier med personer med en angstlidelse. Disse inkluderer: moniamin (neurotransmittere som fx serotonin og dopamin), opiodsystemet (beta-endorfiner), immunrespons (proinflammatoriske cytokiner), self-efficacy, ændring af selvkoncept (relateret opfattelse af egen identitet), øget selvtillid/selvværd, afledning (fokus flyttes, fx fra negative følelser eller tanker), kropsbevidsthed (embodiment, fornemmelse og sansning af kroppen, kropslig væren), sense of coherence, mere struktureret hverdag, øget autonomi, positiv sanseoplevelse/oplevelse, social interaktion/social støtte/socialt netværk, afstigmatisering, reduceret ensomhed og nærvær (samhørighed/en følelse af at være inkluderet).

## 6. Diskussion af resultater

I dette kapitel diskuteres den tilgængelige viden om potentielle virkningsmekanismers rolle i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og symptomreducering og sygdomsmestring ved angst og depression. Endelig præsenteres de metodiske problemstillinger, som vi er stødt på i processen. Afslutningsvist belyses de videnshuller, der findes på området.

### **Hvorfor og hvordan fysisk aktivitet kan reducere symptomer og øge mestring blandt personer med depression og angst**

Denne litteratursammenfatning præsenterer en række potentielle patofysiologiske, fysiologiske og psykologiske mekanismer, som kan forklare, hvorfor og hvordan fysisk aktivitet kan medvirke til at reducere symptomer og øge sygdomsmestring. Nogle af de identificerede virkningsmekanismer formodes at reducere symptomer ved at virke hæmmende, fx de patofysiologiske. Andre virkningsmekanismer bidrager til sygdomsmestring ved at forbedre overskud og handleevne, fx de psykologiske mekanismer. For alle virkningsmekanismer gælder, at de fører til oplevelse af færre symptomer og en bedre håndtering af sygdom for derved at opnå, at personen er bedre i stand til at leve med sin tilstand. Mestringsstrategier beskriver, hvad den enkelte selv kan gøre for at takle sin situation. Litteraturgennemgangen peger på, at fysisk aktivitet kan virke som en umiddelbar mestringsstrategi gennem flere psykologiske mekanismer, hvor fx self-efficacy øges efter fysisk aktivitet (73, 75) eller virker som en komponent af adfærdsaktivering (75). Størstedelen af de virksomme mekanismer, såsom forbedret søvn, nedregulering af HPA-aksen og angstsensitivitet, var alle blevet undersøgt ved fysisk aktivitet over en længere periode (104, 105, 107-109). Dette peger på, at fysisk aktivitet måske skal ses som en længerevarende og kontinuerlig mestringsstrategi. Fysisk aktivitet kan via en kropslig oplevelse og en række fysiologiske og psykologiske mekanismer medvirke til bedre styring og kontrol over egen situation. Fysisk aktivitet kan således være et godt supplement til kognitiv terapi og medicin med henblik på at forbedre livskvalitet for personer med angst og depression. Denne viden kan understøtte behandlingsindsatsen, ved at pege på fysisk aktivitet som en konkret indsats/handling, som kan reducere symptomer eller øge sygdomsmestring via forskellige underliggende processer og reaktioner.

Foruden at fysisk aktivitet kan virke ved at opbygge mestrings- og handleevne, kan det også ses som en mestringsstrategi, som hjælper til håndtering af angst og depressionssymptomer. Hvis en person fx oplever fysisk aktivitet som en hensigtsmæssig måde at forbedre søvnkvalitet eller øge self-efficacy og derved opleve større velvære, kan det være en måde at mestre symptomer på.

### **Patofysiologiske mekanismer**

Fælles for de patofysiologiske virkningsmekanismer er antagelser om en dysfunktion af forskellige biologiske systemer blandt personer med depression eller angst, som kan forklare symptombilledet.

En genoprettelse af den normale funktion kan bidrage til symptomreducering. Litteraturgennemgangen viser, at disse hypoteser og antagelser hovedsageligt understøttes af viden fra prækliniske studier, hvor træning aktiverer de potentielle virkningsmekanismer.

En af de hypoteser, der er mest udbredt, er, at fysisk aktivitet kan påvirke koncentrationen af BDNF og dermed medfører vækst af hippocampus. Denne bliver ikke eftervist i de inkluderede metaanalyser, idet hvilekoncentrationen af BDNF ikke bliver påvirket af træning blandt personer med depression i de inkluderede metaanalyser (60, 110). Derimod bliver der henvist til flere enkeltstudier, der viser, at BDNF øges umiddelbart efter træning. Dette understøttes af et nyere studie fra 2020, som har undersøgt BDNF som en mediator for sammenhængen mellem fysisk aktivitet og depressionssymptomer blandt 29 personer diagnosticeret med depression (111). Resultaterne fra dette studie viser, at BDNF-niveauet bliver signifikant øget som følge af akut fysisk aktivitet, men at denne ændring ikke medfører en reduktion i depressionssymptomer. Det er muligt, at det er nødvendigt at øge hvilekoncentrationen af BDNF, før der opnås symptomreducering. Det er dog fortsat uvist, om dette er muligt at opnå gennem træningsindsatser blandt personer med depression. En anden fremtrædende hypotese er symptomreducering gennem reduktion af immunologiske faktorer. Således antyder enkelte studier i de inkluderede reviews, at personer med depression kan påvirke inflammation og reducere symptomer gennem længerevarende træning. En sammenhæng mellem reduceret inflammation og symptomreducering er videre understøttet af en metaanalyse, der peger på, at antiinflammatorisk farmakologisk behandling i visse tilfælde kan reducere symptomer ved depression (112). Der er dog kun få reviews, der har undersøgt effekten af træning på inflammation blandt personer med depression, og resultaterne fra disse er inkonsistente. Det er altså uvist, om fysisk aktivitet kan påvirke de inflammatoriske faktorer i tilstrækkeligt omfang til at reducere symptomer. En anden mekanisme, der bliver foreslået ved både angst og depression, er nedregulering af HPA-aksen og dermed reducere af kortisoludskillelse (kroppens stresshormon). For både angst og depression er der ligeledes præsenteret få studier, der har afdækket sammenhængen blandt personer med enten angst eller depression, men disse peger på en effekt af træning på HPA-aksens aktivitet. Denne sammenhæng mellem træning og nedregulering af HPA-aksen understøttes med en metaanalyse fra 2018 som finder, at en indsats med fysisk aktivitet medfører en reduktion af kortisolniveauet blandt personer med depression (SMD = -0.65, 95%CI -1.30-0.01) (113). Symptomreduktion bliver ikke adresseret. Til gengæld finder forfatterne, at hyppigheden og typen af træning er relevant, således at aerob træning (sammenlignet med styrketræning) og hyppigere træning (op til 5 gange ugentlig) har størst betydning for reduktionen af kortisolniveauet.

## Fysiologiske mekanismer

Angst og depression er forbundet med søvnløshed eller reduceret søvnkvalitet, idet ængstelige tanker, bekymringer og stress kan forstyrre evnen til at falde i søvn. De inkluderede reviews (narrative reviews) peger på, at fysisk aktivitet synes at kunne forbedre søvnkvalitet blandt personer med depression (47, 70). Søvn som en medierende virkningsmekanisme er dog kun sparsomt belyst i litteraturen, og det er ikke undersøgt, hvorvidt den forbedrede søvnkvalitet reducerer depressionssymptomer. Til trods for at der ikke er tilstrækkelig evidens til hverken at be- eller afkræfte søvn som en mulig virkningsmekanisme, understøtter en nyere metaanalyse, at fysisk aktivitet kan forbedre søvn blandt personer med depression (114). Denne figurerer ikke blandt de inkluderede reviews, da der ikke er nogen afdækning af depressionssymptomer. Metaanalysen, med 17 studier og i alt 1.645

deltagere med depression eller depressionssymptomer, viser, at en indsats med fysisk aktivitet fører til signifikant bedre søvn blandt de deltagere, der modtog indsatsen, sammenlignet med de personer, som forblev passive (114). Sammenlignet med kontrolgruppen forbedrer de fleste typer af fysisk aktivitet søvnen blandt personer med depression, altså både styrketræning, aerob træning og 'body-mind'-træning (meditation, yoga m.v.). Forfatterne argumenterer for denne sammenhæng med, at fysisk aktivitet øger kropstemperaturen, niveauerne af cirkulerende proinflammatoriske cytokiner og BDNF, som er involveret i søvnregulering.

Et andet af de inkluderede reviews i litteraturgennemgangen peger på, at søvn er en potentiel virkningsmekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og angst, idet fysisk aktivitet både ser ud til at kunne forbedre søvn og reducere symptomer på angst og depression blandt personer diagnosticeret med PTSD. Således tegner disse fund et samspil mellem de virksomme mekanismer. Ikke desto mindre peger litteraturen på, at fysisk aktivitet kan forbedre søvnkvalitet blandt personer med angst og depression (105, 114, 115).

Tidligere studier har vist, at et lavt kondital er forbundet med en øget risiko for senere at opleve depressive symptomer (116, 117). Denne sammenhæng har affødt en hypotese om, at kondition eller fysisk form er en potentiel virkningsmekanisme for relationen mellem fysisk aktivitet og oplevelsen af depressionssymptomer. I nærværende litteraturgennemgang har vi set på, om hypotesen er eftervist blandt personer med depression og angst. Til trods for at det er fundet, at fysisk aktivitet reducerer depressionssymptomer, er der ikke indikation for en sammenhæng mellem forbedringer i fysisk form og reducere af depressionssymptomer (96). Der er evidens for at fysisk aktivitet kan fremme fysisk form blandt personer med depression (118), og det kan ikke udelukkes, at fysisk form er en potentiel virkningsmekanisme. Således er der grund til at have fokus på, hvordan kondition er relateret til oplevelsen af symptomer.

## Psykologiske mekanismer

En ofte forslået virkningsmekanisme blandt de psykosociale mekanismer er self-efficacy (troen på egne evner) (47, 61, 62, 73, 75, 88). Ifølge Banduras beskrivelse oplever personer med depression ofte, at de har svært ved at sætte mål og klare en opgave på tilfredsstillende vis (119). Dette bliver blandt andet underbygget med henvisning til studier, som har vist, at fysisk aktivitet/træning er korreleret med bedre self-efficacy (61, 62, 73). Blandt den generelle befolkning har forskning inden for fysisk aktivitet og self-efficacy i overvejende grad handlet om, hvordan self-efficacy kan bidrage til motivation og adfærd. Blandt personer med depression er self-efficacy sparsomt undersøgt som medierende mekanisme, men til trods for manglende forskning på området peger teoretisk og empirisk viden på, at self-efficacy udgør en betydelig del af årsagssammenhængen mellem fysisk aktivitet og oplevelsen af depression.

Selvværd, selvtillid og selvbillede refererer til følelsesmæssige opfattelser, der figurerer som potentielle virkningsmekanismer i de inkluderede reviews i litteraturgennemgangen. Fysisk selvopfattelse anses ofte for at være en del af selvværdet og refererer til, hvordan en person opfatter sig selv fysisk, herunder kropsbilledet. Det er velkendt, at lavt selvværd og en følelse af værdiløshed er relateret til depression (120, 121). Denne sammenhæng formodes at være en negativ spiral, hvor ringe selvværd kan øge depressive symptomer og derved forværre følelsen af lavt selvværd. Det er således

på baggrund af eksisterende viden ikke muligt at udelukke omvendt kausalitet. Selvværd fremsættes imidlertid som en potentiel mekanisme i seks narrative reviews. På baggrund heraf vurderes selvværd og selvbillede at udgøre mulige veje, hvorved fysisk aktivitet kan reducere symptomer. Evidensen herfor er dog begrænset, hvorfor der er brug for mere forskning blandt personer med depression.

I litteraturgennemgangen fremgår det, at adfærdsaktivering foreslås som en potentiel mekanisme. Adfærdsaktivering er aktiviteter, som kan bidrage til at bryde fastholdelsen af depressiv adfærd. Denne hypotese lægger sig op ad afledningshypotesen (distraktion), hvor fysisk aktivitet fungerer som en mestringsstrategi, idet det afleder negative tanker og bekymringer (122). Afledningshypotesen blev foreslået for mere end 40 år siden, men er kun blevet sparsomt belyst i litteraturen siden (123).

I litteraturgennemgangen bliver der ikke fundet nogen reviews, som understøtter aflednings-/distraktionshypotesen med studier blandt personer med angst eller depression, men adfærdsaktivering bliver fremstillet som en potentiel mekanisme i flere reviews (47, 69, 75, 88). Desuden finder et ældre og mindre studie af 70 mænd og kvinder, at aktiv afledning er forbundet med bedre humør og færre negative tanker. Det er fortsat uklart, hvorvidt fysisk aktivitet opfattes som en positiv afledning og en komponent i adfærdsaktivering blandt personer med depression, og om det er relateret til oplevelsen af symptomer. Til trods for dette anses det ud fra en teoretisk betragtning og et spinkelt empirisk grundlag som en potentiel virkningsmekanisme.

Blandt personer med angst fremhæves angstsensitivitet som en potentiel virkningsmekanisme i de inkluderede reviews. Det er velkendt, at eksponering for de frygtede situationer/følelser alene eller i kombination med anden behandling kan reducere og behandle angstsymptomer (124). Fysisk aktivitet (moderat til hård) er blevet forslået som en metode til at opnå denne eksponering (47, 69, 97, 99, 100, 103). Rationalet er, at man under træning mærker et fysiologisk respons i form af hjertebanken, hurtig vejrtrækning og svedtendens. Herved eksponeres man for kropslige reaktioner, som ligner dem, der opleves ved et angstanfald. Ved gentagne gange at opleve disse reaktioner i en træningskontekst bliver man tryggere ved at mærke det fysiologiske respons, hvilket kan bidrage til en bedre håndtering og reducere af fysiske symptomer under angstanfald. Desuden kan kropslige sensationer og øget kropsbevidsthed bidrage til en bedre håndtering af smerter og træthed samt øget energi. Kropsbevidsthed kan defineres som evnen til at mærke og tolke kroppens signaler og vurdere kroppens tilstand og reaktioner (125). Øget kropsbevidsthed handler om 'fortolkningen' af det fysiologiske respons, hvilket eksempelvis kan opstå ved fysisk aktivitet. Viden bygger imidlertid overvejende på et teoretisk grundlag og enkelte mindre studier, som har fundet, at fysisk aktivitet kan reducere angstsensitivitet blandt personer med angst (107-109). Til trods for at der er tale om præliminær evidens, indikerer studier i litteraturgennemgangens inkluderede reviews, at angstsensitivitet er en potentiel virkningsmekanisme.

Efter gennemgang af litteraturen på området bliver der ikke fundet nogen reviews, der afdækker nogen af de potentielle sociale mekanismer. Dette kan skyldes, at det ikke anses for en betydelig virkningsmekanisme, men det kan også tilskrives metodiske udfordringer (det kan være svært at måle), eller at viden om sociale mekanismer findes i andre datakilder eller studietyper fordi det betragtes som et relativt præliminært forskningsområde. Til trods for opmærksomhed på betydningen af kontekstuelle faktorer er det ikke muligt at udlede viden om kontekstens indflydelse. Derfor bliver de kontekstuelle faktorer ikke inddraget i de præsenterede programteorier. Det formodes dog, at de

modificerende og kontekstuelle faktorer kan have væsentlig betydning for virkningen og udfaldet af en træningsindsats.

## **Andre faktorer, som kan påvirke de undersøgte virkningsmekanismer**

De potentielle/mulige modificerende faktorer inkluderer individuelle faktorer som køn, alder, anden sundhedsadfærd. Sociale faktorer knytter sig til netværk, social støtte, relation til terapeuten, socio-økonomisk position, mens strukturelle kontekstuelle faktorer indbefatter behandlingsregi og -tilbud, adgang til rekreative områder/faciliteter.

Det er sandsynligt, at der vil være forskellige virkningsmekanismer i spil afhængigt af individuelle, sociale og kontekstuelle forhold. Disse faktorer vil formentlig ligeledes påvirke hinanden og spille sammen i et netværk. Nedenfor præsenteres udvalgte faktorer som formodes at spille ind på sammenhængen mellem fysisk aktivitet og symptomreducering og øget mestring. Det er muligt, at samspillet på tværs af mekanismer og kontekstuelle faktorer kan forklare, at træningsindsatsen i den inkluderede litteratur i visse tilfælde ikke aktiverede de potentielle mekanismer.

### **Socialt netværk**

At være fysisk aktiv sammen med andre (fx holdaktiviteter) kan bidrage til at forbedre sociale netværk og give muligheder for interaktion og socialisering. Et godt socialt netværk kan virke som en buffer for depressive symptomer (126, 127). I et RCT-studie med 946 personer med depression førte et 12-ugers træningsforløb til større reduktioner i symptomernes sværhedsgrad hos dem med mulighed for understøttende sociale relationer sammenlignet med dem med uden (126). Tilsvarende sås en bedre behandlingsrespons hos dem med gode sociale relationer (OR = 2,17, CI = 1,40, 3,36). I en tværsnitsundersøgelse af mere end 40.000 voksne blev det omvendte forhold mellem fysisk aktivitet og symptomer på depression delvist medieret af social støtte og socialt engagement (127). Således ser socialt netværk eller støtte ud til at kunne udgøre en betydelig faktor i relationen mellem fysisk aktivitet og oplevelsen af symptomer blandt personer med angst og depression.

### **Motivation til deltagelse i fysisk aktivitet**

Motivation er afgørende for deltagelse og fastholdelse i fysisk aktivitet. Der forekommer et højt fravalg eller frafald i forbindelse med træningsindsatser, der er målrettet personer med angst og depression (128). I henhold til Susan Michies COM-B model er følgende tre faktorer nødvendige for at kunne ændre adfærd: evne, mulighed og motivation (129). Disse faktorer indgår i et dynamisk system med negative og positive feedback-loops. Flere af de identificerede virkningsmekanismer fungerer som aktive faktorer i det dynamiske feedbacksystem. For eksempel kan øget self-efficacy, bedre søvn eller bedre fysisk form give en tilfredshedsfølelse, som motiverer til gentagelse af fysisk aktivitet. Herudover kan nævnes positive motivationsfaktorer såsom nydelse, velvære og glæde, mens ubehag, smerte og nedtrykthed derimod kan virke som negative motivationsfaktorer. Blandt andet har Baldwin et al. vist, at der ved opnåelse af forbedringer i humør genereres en positiv spiral (feed-forward), som kan øge den indre motivation til deltagelse (130). Der vil således være individuelle forskelle på, om personer motiveres af fysisk aktivitet. Faktorer af betydning for motivation kan

blandt andet være selvmonitorering, individuelle målsætninger, øget viden og støtte fra omgivelserne. Endvidere er det fundet, at selvvalgt intensitet er forbundet med øget bevægelsesglæde og dermed bedre 'adherence' til deltagelse i fysisk aktivitet (131).

### **De strukturelle rammer**

Studier har vist, at konteksten for fysisk aktivitet kan have betydning for den individuelle oplevelse (132). Nogle studier har vist, at kontakt til andre er væsentlig for at opnå en følelse af samhørighed. Dette gælder dog ikke for alle, idet nogle fortrækker at være fysisk aktive på egen hånd. Således vil samhørighed udgøre en potentiel virkningsmekanisme som i særdeleshed knyttes til hold- eller gruppebaserede aktiviteter. En anden betydelig dimension er den terapeutiske ramme og terapeutens rolle. Ofte vil nogle af de psykologiske mekanismer forudsætte et terapeutisk element (dvs. at der er en terapeut til stede, som kan støtte, vejlede og motivere i forbindelse med træningsforløbet). Psykoedukation anvendes som redskab i behandlingen af depression mange steder og indebærer information til patienter og pårørende om sygdom og behandling, herunder mestring af sygdommen (133). Terapeutens rolle og deltagelse kan derfor medvirke til en øget effekt af fysisk aktivitet på depressionssymptomer ved bl.a. at give patienter viden om de potentielle virkningsmekanismer og værktøjer til bedre sygdomsmestring, så de kan opnå en større forståelse for deres reaktion og symptomer. Såfremt en person med angst skal profitere optimalt af fysisk aktivitet, er det en vigtig forudsætning, at vedkommende kan skelne mellem, om aktiviteten i det sympatiske nervesystem skal fortolkes som angstsymptomer eller som et naturligt fysiologisk respons på fysisk aktivitet.

### ***Indsatsformer - Type og varighed af fysisk aktivitet***

De inkluderede reviews i litteraturgennemgangen byggede på studier med forskellige former for fysisk aktivitet, herunder både kredsløbs- og styrketræning, men i overvejende grad kredsløbstræning. Vi har i litteraturgennemgangen ekskluderet 'body-mind'-træningsformer (yoga, afspænding, tai-chi, mindfulness m.m.) i definitionen af fysisk aktivitet. Disse typer af indsats er udbredte inden for behandling af angst og depression (evt. i kombination med kognitiv adfærdsterapi) og anvendes i nogle tilfælde i den inkluderede litteratur som kontrolgrupper til andre fysiske aktivitetsgrupper. Studier har vist, at langt de fleste typer af fysisk aktivitet kan forbedre søvnen blandt personer med depression, altså både styrketræning, aerob træning og 'body-mind'-træning (114). Dette peger således på, at adskillige former for fysisk aktivitet og træning ser ud til at påvirke mekanismer, som kan reducere depressions- og angstsymptomer, men at det potentielt virker gennem forskellige virkningsmekanismer. I tilfælde, hvor kontrolgruppen bliver tilbudt 'mind-body'-indsatser, bør det overvejes, om der ikke ses forskel mellem grupperne, fordi den virksomme mekanisme også blev aktiveret ved kontrolindsatsen.

Nogle af de inkluderede reviews indeholder information om dosis (intensitet og varighed), mens denne information ikke fremgår i flere reviews. Det er således ikke muligt på baggrund af reviews i denne litteraturgennemgang at vurdere, om der er forskel i dosis og respons mellem de undersøgte virkningsmekanismer. Et studie af Dunn et al. peger dog på, at højere intensitet har en større effekt på reducere depressionssymptomer (36). Således kan intensiteten formentlig også have en betydning for den medierende sammenhæng til symptomreduktion. Yderligere kan fysisk aktivitet have nogle akutte effekter på nogle af de identificerede virkningsmekanismer og effekter, der opstår som følge af regelmæssig fysisk aktivitet igennem længere tid. For eksempel finder et studie, at

BDNF-niveauet bliver signifikant øget som følge af akut fysisk aktivitet, mens der ikke er nogen ændring i depressionssymptomer (111). Et andet studie indikerer, at de positive gevinster ved fysisk aktivitet opnås ved længerevarende regelmæssig træning. Dette studie, hvor personer med depression deltog i et 12-ugers fysisk aktivitetsprogram, viser, at der er signifikante ændringer i depressions- og angstsymptomer samt selvbillede i indsatsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Disse forskelle sås også efter 12 måneders opfølgning (134).

Således antydes det ud fra litteraturen, at modificerende og kontekstuelle faktorer kan påvirke de mekanismer, der kan lindre oplevelsen af angst- og depressionssymptomer.

## 6.1 Metodiske styrker og svagheder

I litteraturgennemgangen anvendes metoden umbrella review. Med denne metode er det muligt at samle forskningsdokumenteret viden på et bredt område og identificere områder for fremtidig forskning (16). For at sikre at litteraturgennemgangen identificerer samtlige potentielle mekanismer inden for det patofysiologiske, fysiologiske og psykosociale område, er bredden af søgefeltet blevet øget til også at inkludere narrative reviews – til trods for, at dette ikke er normal standard. Desuden anvendes en iterativ proces i udviklingen af programteorien for at være åbne over for mulige mekanismer i forbindelse med litteratursøgningen og resultatformidlingen. De mekanismer, som er præsenteret i resultaterne, er udvalgt på baggrund af, at de har været identificeret og underbygget i eksisterende reviews. Det skal her understreges, at når en potentiel mekanisme ikke er trukket frem i resultatfremstillingen, er det ikke et udtryk for, at den ikke eksisterer, men snarere at hypotesen ikke er undersøgt blandt personer med angst eller depression i et studie, som indgår i et review.

### Anvendelse af programteori som fælles konceptuel ramme

De opstillede programteorier danner et overblik over den identificerede evidens i nærværende litteraturgennemgang. Til trods for at nogle mekanismer er mere udbredt i de inkluderede reviews, er der ikke baggrund for at fremhæve enkelte primære mekanismer frem for andre. Programteorierne illustrerer, at effekten af fysisk aktivitet på symptomreducering går gennem flere virkningsmekanismer. Således er der sandsynligvis tale om et samspil mellem flere faktorer på tværs af de opstillede kategorier. Dette samspil er i overensstemmelse med eksisterende behandlingsmetoder, som også bygger på et samspil mellem biologiske, psykologiske og sociale aspekter.

I programteorien foreslås en lineær årsagssammenhæng, hvor fysisk aktivitet påvirker virkningsmekanismen, hvorefter denne påvirkning af virkningsmekanismen fører til symptomreducering. Ingen af de inkluderede reviews belyser processen fra fysisk aktivitet til påvirkning af en mekanisme og efterfølgende symptomreducering som fremsat i programteorien (medieringsstudier). Hertil skal det bemærkes, at systematiske reviews udelukkende blev inkluderet, hvis de undersøger påvirkning af både a) mekanismen og b) symptomreducering som udfald, og undersøgte sammenhængen mellem påvirkning af a) mekanismen og b) ændring i depressions- eller angstsymptomer (korrelation). Dette er ikke et inklusionskriterie for de narrative reviews, og i disse ses en klar tendens til, at det kun er dele af processen, der præsenteres, fx fra træning til påvirkning af en potentiel virkningsmekanisme.

Der findes altså flere studier, som understøtter effekten af fysisk aktivitet på de mulige virkningsmekanismer, hvis der udelukkende ses på sammenhængen mellem fysisk aktivitet og den pågældende mekanisme. Desuden sammenfatter de narrative reviews flere af de psykologiske mekanismer primært ud fra teoretisk frem for empirisk viden. Der er således i høj grad tale om et lavt niveau af evidens, idet viden i overvejende grad må anses at være hypotese-genererende frem for hypotese-testende. Derfor er det ikke muligt hverken at af- eller bekræfte årsagssammenhængen mellem virkningsmekanismer og symptomreducering.

## Systematisk søgemetode

En metodisk styrke ved denne litteraturgennemgang er den grundlæggende systematiske tilgang til kortlægningen af reviews. Som anbefalet af retningslinjer fra Cochrane blev der forud for litteratursøgningen udarbejdet og registreret en søgeprotokol. I samarbejde med forskningsbibliotekarer blev der udarbejdet søgestrengene til søgning i databaserne EMBASE, MEDLINE og PsycINFO. Sidstnævnte er udvalgt som en emnespecifik database for forskning inden for det psykiatriske område. Screeningsprocessen af reviews er foretaget på flere niveauer, herunder ved screening af titler, screening af abstracts og ved fuldtekstlæsning i programmet Covidence. Referencer er blevet gennemgået og udvalgt af to reviewere uafhængigt af hinanden. Dataekstraktionen er ligeledes kvalitetssikret af flere uafhængige reviewers. Alt dette medvirker tilsammen til en systematisering på højt niveau. Endvidere er der søgt efter grå litteratur i Google Scholar.

Litteraturgennemgangen er begrænset ved, at der kun er inkluderet review og at disse er begrænset til engelsk- og nordisk sprog. Der kan således være fremkommet nyere primære studier efter publiceringen af de inkluderede reviews, som ikke indgår i reviews. Det skal ligeledes nævnes, at vi ikke har gennemgået reviewreferencer med henblik på at sikre, at al relevant litteratur er identificeret. Dette har været et spørgsmål om afgrænsning og er således et aktivt valg.

## Kvalitetsvurdering

Resultaterne bør fortolkes forsigtigt på grund af det begrænsede antal reviews, som litteraturgennemgangen bygger på. En potentiel begrænsning ved umbrella reviews som denne litteraturgennemgang er overlap af undersøgelser. Flere af primærstudierne går igen i de inkluderede reviews, hvilket kan medføre en overvurdering af mængden af studier på området. Disse overlap er derfor fremhævet i resultaterne.

Desuden er der studierne imellem betydelig heterogenitet, herunder i afgrænsningen og målemetoderne for de primære eksponeringer og udfald, det vil sige henholdsvis fysisk aktivitet, virkningsmekanismer og angst- eller depressionssymptomer.

Imidlertid har kvaliteten af de inkluderede reviews også en væsentlig betydning for fortolkningen af resultaterne i denne undersøgelse. Det skal her bemærkes, at kvalitetsvurderingen går på kvaliteten af de inkluderede reviews og ikke kvaliteten af de originale primærstudier. Det er således ikke muligt at identificere metodiske svagheder i primærstudierne. De systematiske reviews er kvalitetsvurderet ved hjælp af AMSTAR 2, som er et instrumentet til at vurdere systematiske reviews, der er baseret

på randomiserede eller ikke-randomiserede studier (56). De narrative reviews er vurderet ved hjælp af SANDRA. Kvaliteten af de systematiske reviews er i overvejende grad vurderet til at være lav til kritisk lav. Den overvejende lave vurdering er begrundet med forskellige begrænsninger i de systematiske reviews. Eksempelvis mangler flere reviews en kvalitetsvurdering af de inkluderede primærstudier samt viden om kontrolgrupper. Derudover er årsager til heterogenitet og publikationsbias ikke tilstrækkeligt undersøgt i flere reviews.

Den overvejende lave vurdering af den metodiske kvalitet af de systematiske reviews er således et forbehold over for resultaterne i denne litteraturgennemgang. Af de narrative artikler, der har til formål at afdække mekanismer, er kvaliteten vurderet fra moderat til kritisk lav, og flere af de narrative reviews mangler generelt at belyse evidensstyrken i afsnittet om mekanismer. Det bør i tillæg bemærkes, at der ikke findes specifikke krav til den metodiske fremgang i det narrative design, og derfor bør resultater fra narrative reviews fortolkes med forbehold uanset kvalitet.

## Heterogenitet

I de inkluderede reviews dækker fysisk aktivitet over et bredt felt, som rummer både aerob træning og styrketræning af forskellig varighed, frekvens og intensitet. Dertil kommer, at langt størstedelen af de inkluderede studier anvender selvrapporterede mål for fysisk aktivitet og symptomer, hvilket kan være behæftet med usikkerhed. Desuden er der i de inkluderede reviews stor variation i graden og varigheden af angst og depression blandt studiepopulationerne, hvilket kan have haft en betydning for fortolkningen af effekten på virkningsmekanismerne. For eksempel er det muligt, at personer med en tidligere debut af depression vil reagere bedre på træning i forhold til større ændringskapacitet i hippocampusregionen. Det er endvidere muligt, at fysisk aktivitet kan have en differentiell indvirkning på forskellige undergrupper af depressionssymptomer som fx hukommelse og nedtrykthed med videre. Imidlertid skelner de skalaer, som hyppigt anvendes i de inkluderede reviews' studier, ikke mellem undergrupper af symptomer, og flere af dem er ikke velegnede til at vurdere lette til moderate depressive symptomer.

I de inkluderede reviews er oplysninger om indsatser og kontrolgrupper generelt mangelfuldt beskrevet. I nogle studier er kontrolgruppen passiv og modtager ikke anden behandling. Langt de fleste deltagere med depression modtager imidlertid kombinationsbehandling med medicin eller kognitiv terapi. Denne blanding af indsats- og kontrolgrupper kan give støj i resultaterne. Dette vil i særdeleshed være tilfældet, hvis kontrolgruppen også er delvist fysisk aktiv (fx 'mind-body'). Desuden angiver de inkluderede reviews ikke oplysninger om deltagelse, compliance og drop-out fra indsatserne i primærstudierne. Disse begrænsninger kan sløre viden om implementeringsgraden og grundlaget for en effekt på både virkningsmekanismer og symptomreducering i de inkluderede reviews.

## 6.2 Videnshuller

Resultaterne fra litteraturgennemgangen fremhæver flere vigtige huller i forskningslitteraturen vedrørende virkningsmekanismer mellem fysisk aktivitet og oplevelsen af færre angst- og depressionssymptomer.

De inkluderede reviews i denne litteraturgennemgang beskriver virkningsmekanismer ved, at undersøge 1) effekten af fysisk aktivitet på den potentielle mekanisme og 2) effekten af den potentielle virkningsmekanismer på reducere af angst- eller depressionssymptomer eller øget mestring. Ingen af de inkluderede reviews præsenterer studier, som anvender analytiske medieringsteknikker. Således er der i de inkluderede reviews ikke tilstrækkeligt belæg for, at den potentielle mekanisme er en mellemliggende mekanisme i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og reducere af angst- og depressionssymptomer. Det er muligt at der foreligger medieringsstudier, som ikke er inkluderet i de undersøgte reviews. Fremadrettet forskning kan med fordel se på, i hvilken grad de potentielle mekanismer kan forklare sammenhængen. Desuden bør fremtidig forskning i stigende grad inddrage forskellige metoder, som kan undersøge de potentielle medierende virkningsmekanismer, idet flere af de psykologiske faktorer med fordel kan undersøges med en blanding af kvalitative og kvantitative metoder.

De inkluderede reviews vidner om stor heterogenitet i primær-studierne og dertil kommer uklarhed i de anvendte metoder. Det er således på nuværende tidspunkt ikke muligt at beskrive eventuelle dosis-respons sammenhænge og variationer mellem aktivitetstyper. Fremtidige reviews bør sigte efter en større metodisk gennemsigthed og sikkerhed (fx indeholde studier baseret på en stort antal deltagere, objektive målemetoder og være begrænset til studier med en relevant kontrolgruppe).

Litteraturgennemgangen finder størst belæg for de patofysiologiske mekanismer, herunder strukturelle ændringer i hjernen. Desuden er der grundlag for self-efficacy, fysisk selvopfattelse og øget selvværd samt kropsbevidsthed og sensitivitet som potentielle virkningsmekanismer. Få har undersøgt psykologiske, sociale og kontekstuelle mekanismer, og det er derfor ikke muligt, at drage konklusioner om disses rolle i at forbedre angst og depressionssymptomer. I takt med viden om disse mekanismer øges, er det forventeligt at fremadrettede reviews i højere grad inkluderer studier om koblingen mellem de kropslige reaktioner og kognitive processer. Forfatterne af en metaanalyse, der afdækker effekten af fysisk aktivitet på mentalt helbred, foreslår, at sundhedssystemet i højere grad bør integrere behandlingsmuligheder baseret på en biopsykosocial model (47). De argumenterer for, at der i højere grad bør fokuseres på alle dimensioner af individet, herunder både de fysiologiske og psykologiske. Dette svarer til den fænomenologisk psykopatologisk forståelsesramme, som beskriver, at hvis vi vil blive klogere på behandling af mennesker med psykiske lidelser, er vi nødt til at forstå, hvordan kroppen og psyken hænger sammen (135). Traditionelt set har forskning set på fysiologiske eller psykologiske mekanismer som adskilte faktorer. Der mangler fortsat viden om sammenhængen mellem forskelle i fysiologiske, sociale og psykologiske faktorer og fysisk aktivitet. Det må imidlertid formodes, at der findes et tæt samspil mellem disse faktorer. Viden om, hvordan fysisk aktivitet virker gennem et samspil af individuelle, sociale og kontekstuelle faktorer, kan bruges som et redskab, der kan understøtte sygdomsforløbet.

Endelig kan en belysning af de mekanismer, der understøtter indvirkningen af fysisk aktivitet på psykiske lidelser, såsom depression og angst, give kommuner, regioner og politiske beslutningstagere den nødvendige fremdrift til at prioritere fremme af fysisk aktivitet som et sundhedsfremmende tiltag, der kan bidrage til større mentalt overskud. Formentlig vil flere af de virkningsmekanismer, som er identificeret i denne litteraturgennemgang, også virke for personer med andre psykiske lidelser og mentale udfordringer.

## 7. Konklusion

Denne litteraturgennemgang bidrager til en samlet konceptuel forståelse af, hvordan fysisk aktivitet kan reducere symptomer og øge mestring blandt personer med depression og angst. Den eksisterende litteratur foreslår en række virkningsmekanismer, som kan opdeles i tre kategorier: 1) patofysiologiske mekanismer 2) fysiologiske mekanismer og 3) psykologiske mekanismer.

Det kan konkluderes, at der foreligger mest viden om de patofysiologiske mekanismer. Her ses, at øgning af hippocampusvolumen og BDNF eller reducere i oxidativ stress og påvirkning af immunologiske faktorer er de mest velundersøgte faktorer. For angstsymptomer er der beskeden viden, men også her peger litteraturen på ændringer i hjernens struktur og HPA-aksen som mulige virkningsmekanismer. Endvidere peger litteraturgennemgangen på, at bedre søvn som følge af fysisk aktivitet kan reducere symptomer. Her skal man dog være opmærksom på, at søvn også kan betragtes som en del af symptombilledet. Fysisk form fremstilles som en potentiel virkningsmekanisme, men her findes sparsomt belæg i litteraturen. Endeligt foreslås en række psykologiske mekanismer i litteraturgennemgangen. På trods af manglende forskning på området peger teoretisk og empirisk viden på, at self-efficacy og adfærdsaktivering kan, forklare hvorfor fysisk aktivitet kan medføre øget mestring og færre depressionssymptomer. Blandt personer med angst peger litteraturgennemgangen på, at fysisk aktivitet kan reducere angstsensitivitet og derved reducere angstsymptomer.

Resultaterne fra litteraturgennemgangen bør fortolkes forsigtigt på grund af den overvejende lave kvalitet af de inkluderede reviews og det begrænsede antal reviews, som har undersøgt, hvorfor og hvordan fysisk aktivitet kan reducere symptomer og øge mestring blandt personer med angst og depression. Desuden er der betydelig heterogenitet mellem i studierne i de inkluderede reviews (både typen af fysisk aktivitet, målgruppen og graden af sygdom). Disse begrænsninger kan sløre grundlaget for vurderingen af effekt på både virkningsmekanismer og symptomreduktion i de inkluderede reviews. Således er det ikke muligt hverken at be- eller afkræfte de potentielle virkningsmekanismer på baggrund af den identificerede videnskabelige litteratur.

Fysisk aktivitet må forventes at virke gennem et samspil af forskellige faktorer. Sammenhængen mellem fysisk aktivitet og angst og depressionssymptomer skyldes formentlig en kombination af virkningsmekanismer. Få har undersøgt psykologiske, sociale og kontekstuelle mekanismer, og det er derfor ikke muligt at drage konklusioner om disses rolle i at forbedre angst og depressionssymptomer. Fremadrettet forskning bør i højere grad fokusere på denne type af mekanismer, som kobler de kropslige reaktioner til kognitive processer. Således er det sandsynligt, at der findes flere mekanismer end dem, der er identificeret i denne litteraturgennemgang. Efterhånden som der kommer mere forskning på området, vil det være muligt at samle mere viden om, *hvordan* fysisk aktivitet reducerer symptomer og øger mestring ved angst og depression.

# Summary

It is well-documented that physical activity and exercise have positive effects in preventing or alleviating mental illness, including symptoms and anxiety- or stress-related disease. However, the mechanism of effect remains unclear. The aim of this report is to contribute to the body of knowledge on how and why physical activity reduces symptoms and improves coping among individuals diagnosed with depression and anxiety disorders.

This literature review included 26 review articles, consisting of 5 systematic reviews and 21 narrative reviews. The reviews included are identified by a literature search of relevant databases. The literature search was conducted on the 18<sup>th</sup> of February 2021 with no lower restriction for publication date.

The key results of the review are presented in the following:

The report shows that there are several hypotheses that may explain the effect of physical activity on symptom reduction and coping among individuals with depression and anxiety, most of which are not yet fully clarified. The mechanisms are divided into three main categories: 1) Pathophysiological mechanisms, 2) Physiological mechanism, and 3) Psychological mechanisms. Below is a summary of the literature, which has examined the effect of physical activity on potential mechanisms related to symptom reduction and coping. Most of the studies are conducted among people with depression and there is a predominance of literature on the influence of pathophysiological mechanisms.

## **Pathophysiological mechanisms**

Overall, the review points to the following pathophysiological factors as possible pathways in the association between physical activity and symptom reduction: structural changes in the brain (BDNF), immunological factors, and downregulation of the HPA axis.

The most well-studied mechanisms are the increase in hippocampal volume and BDNF or mechanisms reducing oxidative stress and influencing immunological factors following physical activity. However, the evidence on this is considered sparse and inconsistent and only a few studies have examined hippocampal growth and oxidative stress among people with depression.

All included studies in the review, included hypotheses describing how physical activity is expected to increase monoamines as well as down-regulate the HPA axis contributing to a reduction in symptoms. Also, for these mechanisms, there is limited scientific evidence as only a few original studies have investigated these mechanisms among people with depression. The few available studies show that prolonged exercise does not appear to affect the level of monoamines but may down-regulate activity in the HPA axis.

Little is known of the pathophysiological mechanisms in the relation between physical activity and reduction of anxiety symptoms. In the literature review, few studies suggest that physical activity and

exercise may lead to an increase in the level of BDNF and down-regulate activity in the HPA axis which is associated with reduction in anxiety symptoms.

### **Physiological mechanisms**

The reviews show that sleep and physical fitness are considered potential physiological mechanisms that explain why and how physical activity can possibly reduce symptoms of anxiety and depression and enforce coping with the illness.

Sleep disorders and sleep problems are symptom of anxiety and depression disorder. Thus, sleep problems can be seen as a part of a depressive state, but it can also be considered as a mechanism that can affect depressive symptoms. One of the included studies suggests that physical activity can reduce symptoms of anxiety and depression among people diagnosed with PTSD by improving sleep quality. Thus, this study suggests that being physically active can improve sleep quality and lead to lower levels of depressive symptoms compared to being physically inactive.

Furthermore, the studies in the review point to improvement in physical fitness as a potential explanation of how physical activity can reduce depressive symptoms. Physical fitness covers cardiorespiratory fitness, muscle strength and muscle mass. However, there is limited evidence supporting the association between improvements in physical fitness and reduction in depressive symptoms.

### **Psychological mechanisms**

This umbrella review identifies the following potential psychological mechanisms among people with depression: self-efficacy, behavioral activation, self-esteem, and physical self-perception. Among people with anxiety, the literature is sparse and anxiety sensitivity is the only identified potential mechanism.

Self-efficacy is the most prominent psychological mechanism presented in the literature. Despite the lack of research in this field, theoretical and empirical knowledge indicates that self-efficacy is a likely pathway between physical activity and the experience of depressive symptoms. The increase in self-efficacy following physical activity, is likely to improve empowerment and enable patients to act and take on control of their own condition and disease. Furthermore, in several narrative reviews, self-worth and self-perception are presented as potential explanations of how people with depression can achieve increased coping or symptom reduction.

Furthermore, the literature review suggests that physical activity can work through behavioral activation (changing the patient's behavioral patterns). Behavioral activation is generally a well-documented form of therapy, but the evidence supporting how physical activity contributes to behavioral activation is still limited and unclear.

Among people with anxiety, the literature review points to reduced anxiety sensitivity as a potential explanation for the symptom-reducing effect of physical activity. Overall, studies argue that training or physical activity leads to bodily reactions like those experienced in an anxiety attack. Therefore, these symptoms are better tolerated when they occur in connection with anxiety. However, little is known of the physiological mechanisms that explain the effect on anxiety symptoms.

## **Other potential mechanisms**

Even though social and contextual factors are expected to contribute to the explanation of why physical activity reduces symptoms and increases coping among people with anxiety and depression, the review identified no studies supporting the evidence for these mechanisms. However, it is important to note that unidentified mechanisms do not mean that they do not exist. Rather, it is an expression of the existing focus in research. Thus, research areas that are new or under establishment are less likely to be included in the umbrella review, as this is based on literature reviews summarizing the existing literature in the area.

## **How physical activity can contribute to reduce symptoms and improve coping among persons with depression and anxiety**

This literature review contributes to a comprehensive theoretical understanding of, *how* and *why* physical activity can reduce symptoms of depression and anxiety and increase coping with disease. Physical activity is expected to work through different pathophysiological, physiological, and psychological mechanisms. Most available research describes pathophysiological mechanisms, where factors such as the BDNF-concentration, the HPA-axis and immunologic factors are predominantly highlighted as potential mechanism. Also, physiological mechanisms are suggested including improved sleep quality as the most prevailing mechanism. Finally, several psychological mechanisms are suggested of which self-efficacy is frequently presented as a potential mechanism through which physical activity improves coping and reduces symptoms.

Due to inconsistent results, the quality of the reviews included and the limited number of studies that have examined the mechanisms among people with anxiety and depression, it is not possible to either confirm or refute any of the potential mechanisms identified in this umbrella review. However, the current literature indicates that physical activity works through a complex interplay of different mechanisms. Thus, the effect of physical activity on symptom reduction and coping anxiety is expected to be caused by a combination of several pathophysiological, physiological, and psychological mechanisms. Thereby physical activity is considered an advantageous coping strategy among individuals with depression or anxiety. However, more research is needed to unfold *how* and *why* physical activity can reduce symptoms and improve coping among individuals with depression and anxiety. A knowledge that can contribute to a better understanding of how physical activity can be used as a part of treatment to achieve symptom reduction and improve coping with the disease in everyday life.

# Referencer

1. Martell CR, Dimidjian S, Herman-Dunn R. Adfærdsaktivering ved depression - en klinisk guide. København: Dansk Psykologisk Forlag; 2012.
2. ACSM ACoSM. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Reiss S. Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clinical psychology review*. 1991;11(2):141-53.
4. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*. 2010;25(2):237-58.
5. Petersen CB, Eriksen L, Dahl-Petersen IK, Aadahl M, Tolstrup JS. Self-rated physical fitness and measured cardiorespiratory fitness, muscular strength, and body composition. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2021;31(5):1086-95.
6. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:105-22.
7. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015;25(23):R1116-21.
8. Goel N, Workman JL, Lee TT, Innala L, Viau V. Sex Differences in the HPA Axis. In: Pollock DM, editor. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2011. p. 1121-55.
9. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):732-42.
10. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal, and coping. New York: Springer; 1984.
11. Paré G, Trudel M-C, Jaana M, Kitsiou S. Synthesizing information systems knowledge: A typology of literature reviews. *Information & Management*. 2015;52(2):183-99.
12. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007;12(4):331-59.
13. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017.
14. Bandura A, Freeman W, Lightsey R. Self-efficacy: The exercise of control. Springer; 1999.
15. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18(1):143.
16. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *JBI Evidence Implementation*. 2015;13(3):132-40.
17. Castilla-Cortázar I, Iturrieta I, García-Magariño M, Puche JE, Martín-Estal I, Aguirre GA, et al. Neurotrophic Factors and Their Receptors Are Altered by the Mere Partial IGF-1 Deficiency. *Neuroscience*. 2019;404:445-58.
18. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva; 2020.
19. Mammen G, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *American journal of preventive medicine*. 2013;45(5):649-57.
20. Teychenne M, Ball K, Salmon J. Sedentary behavior and depression among adults: a review. *International journal of behavioral medicine*. 2010;17(4):246-54.
21. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis (vol 210, pg 139, 2017). *Journal of affective disorders*. 2018;225:79-.

22. Schuch FB, Stubbs B, Meyer J, Heissel A, Zech P, Vancampfort D, et al. Physical activity protects from incident anxiety: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Depression and anxiety*. 2019;36(9):846-58.
23. GBD Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. 2018.
24. Vidensråd For Forebyggelse. Psykisk sygdom og ædringer i livsstil. 2015.
25. Danske Regioner. Psykisk sygdom og arbejdsmarkedet - et debatoplæg. København Ø; 2009.
26. Flachs EM, Eriksen L, Koch MB, Ryd JT, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. SYGDOMSBYRDEN I DANMARK – SYGDOMME. København K: Statens Institut for Folkesundhed; 2015.
27. Jensen HAR, Davidsen M, Ekholm O, Christensen AI. Danskernes Sundhed - DEN NATIONALE SUNDHEDSPROFIL 2017. København: Statens Institut for Folkesundhed; 2018.
28. Forsell Y. A three-year follow-up of major depression, dysthymia, minor depression and subsyndromal depression: results from a population-based study. *Depression and anxiety*. 2007;24(1):62-5.
29. Mattisson C, Bogren M, Horstmann V, Munk-Jorgensen P, Nettelbladt P. The long-term course of depressive disorders in the Lundby Study. *Psychological Medicine*. 2007;37(6):883-92.
30. Sartorius N, Henderson AS, Strotzka H, Lipowski Z, Yu-cun S, You-xin X, et al. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 1992.
31. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression. København; 2016.
32. Morgan WP. Affective beneficence of vigorous physical activity. *Medicine and science in sports and exercise*. 1985;17(1):94-100.
33. Wang F, Boros S. The effect of physical activity on sleep quality: a systematic review. *European journal of physiotherapy*. 2021;23(1):11-8.
34. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*. 1985;100(2):126.
35. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(9):CD004366.
36. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American journal of preventive medicine*. 2005;28(1):1-8.
37. Lubans D, Richards J, Hillman C, Faulkner G, Beauchamp M, Nilsson M, et al. Physical activity for cognitive and mental health in youth: a systematic review of mechanisms. *Pediatrics*. 2016;138(3).
38. Gordon BR, McDowell CP, Lyons M, Herring MP. The Effects of Resistance Exercise Training on Anxiety: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2017;47(12):2521-32.
39. Aylett E, Small N, Bower P. Exercise in the treatment of clinical anxiety in general practice—a systematic review and meta-analysis. *BMC health services research*. 2018;18(1):1-18.
40. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2017;249((Stubbs) Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, Denmark Hill, London SE5 8AZ, United Kingdom(Stubbs, Vancampfort) Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, King's College London, De Cresp):102-8.

41. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: a meta-analysis. *Psychiatry research*. 2017;249:102-8.
42. Gordon BR, McDowell CP, Lyons M, Herring MP. The effects of resistance exercise training on anxiety: a meta-analysis and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Sports Medicine*. 2017;47(12):2521-32.
43. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T, et al. "Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis": Corrigendum. *Journal of Affective Disorders*. 2018;225:79.
44. Craft LL, Landers DM. The effect of exercise on clinical depression and depression resulting from mental illness: A meta-analysis. *Journal of Sport and Exercise Psychology*. 1998;20(4):339-57.
45. Eyre H, Baune BT. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012;26(2):251-66.
46. Notaras M, van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25(10):2251-74.
47. Stathopoulou G, Powers MB, Berry AC, Smits JAJ, Otto MW. Exercise Interventions for Mental Health: A Quantitative and Qualitative Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2006;13(2):179-93.
48. O'Connor PJ, Puetz TW. Chronic physical activity and feelings of energy and fatigue. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(2):299-305.
49. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;18(2):189-93.
50. Doré I, O'Loughlin JL, Beauchamp G, Martineau M, Fournier L. Volume and social context of physical activity in association with mental health, anxiety and depression among youth. *Preventive Medicine*. 2016;91:344-50.
51. Street G, James R, Cutt H. The relationship between organised physical recreation and mental health. *Health Promotion Journal of Australia*. 2007;18(3):236-9.
52. Fusar-Poli P, Radua J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evidence-based mental health*. 2018;21(3):95-100.
53. Higgins JP, Green S. *Cochrane Collaboration: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane book series. 2008.
54. Baxter SK, Blank L, Woods HB, Payne N, Rimmer M, Goyder E. Using logic model methods in systematic review synthesis: describing complex pathways in referral management interventions. *BMC medical research methodology*. 2014;14(1):1-9.
55. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*. 2012;22(3):276-82.
56. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358.
57. Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR Checklist 2017 [[https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)]
58. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research integrity and peer review*. 2019;4(1):1-7.
59. McGranahan MJ, O'Connor PJ. Exercise training effects on sleep quality and symptoms of anxiety and depression in post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Mental Health and Physical Activity*. 2021:100385.
60. Schuch FB, Deslandes AC, Stubbs B, Gosmann NP, da Silva CTB, de Almeida Fleck MP. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;61:1-11.
61. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:525-39.

62. Zhao JL, Jiang WT, Wang X, Cai ZD, Liu ZH, Liu GR. Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2020;26(9):885-95.
63. Wegner M, Helmich I, Machado S, Nardi AE, Arias-Carrion O, Budde H. Effects of Exercise on Anxiety and Depression Disorders: Review of Meta-Analyses and neurobiological mechanisms. *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*. 2014;13(6):1002-14.
64. Krogh J, Rostrup E, Thomsen C, Elfving B, Videbech P, Nordentoft M. The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression—a randomized clinical trial. *Journal of affective disorders*. 2014;165:24-30.
65. Schuch FB, Vasconcelos-Moreno MP, Borowsky C, Zimmermann AB, Wollenhaupt-Aguiar B, Ferrari P, et al. The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2014;264(7):605-13.
66. Toups MS, Greer TL, Kurian BT, Grannemann BD, Carmody TJ, Huebinger R, et al. Effects of serum Brain Derived Neurotrophic Factor on exercise augmentation treatment of depression. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(10):1301-6.
67. Courtright AK. *Aerobic Exercise and Hippocampal Plasticity in Young Adults with Depression: University of Calgary (Canada)*; 2014.
68. Kerling A, Kück M, Tegtbur U, Grams L, Weber-Spickschen S, Hanke A, et al. Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2017;215:152-5.
69. Szuhany K, Smits J, Asmundson G, Otto M. Exercise for mood and anxiety disorders: a review of efficacy, mechanisms, and barriers. *Oxford Handbooks Online*. 2014.
70. Archer T, Josefsson T, Lindwall M. Effects of physical exercise on depressive symptoms and biomarkers in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(10):1640-53.
71. Al-Qahtani AM, Shaikh MAK, Shaikh IA. Exercise as a treatment modality for depression: A narrative review. *Alexandria Journal of Medicine*. 2018;54(4):429-35.
72. Chen Z, Lan W, Yang G, Li Y, Ji X, Chen L, et al. Exercise Intervention in Treatment of Neuropsychological Diseases: A Review. *Frontiers in psychology*. 2020;11:569206-.
73. Groh AMR. Exercise as Therapy for Depression: A Review of the Positive Psychosocial and Psychobiological Effects of Physical Activity. *Western Undergraduate Psychology Journal*. 2019;7(1).
74. Andersson E, Hovland A, Kjellman B, Taube J, Martinsen E. [Physical activity is just as good as CBT or drugs for depression]. *Lakartidningen*. 2015;112(10n, 0027707).
75. Zemberi NFN, Ismail MM, Abdullah M. Exercise Interventions as the Primary Treatment for Depression: Evidence from a Narrative Review. *Malays J Med Sci*. 2020;27(5):5-23.
76. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Gallagher D, Lanctot KL. The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2018;105((Dinoff, Herrmann, Gallagher, Lanctot) Neuropsychopharmacology Research Group, Hurvitz Brain Sciences Program, Sunnybrook Research Institute, 2075 Bayview Avenue, Toronto, Ontario M4N 3M5, Canada(Herrmann, Gallagher, Lanctot) Department of Psychiatry, Fac):123-31.
77. Gourgouvelis J, Yelder P, Clarke ST, Behbahani H, Murphy BA. Exercise leads to better clinical outcomes in those receiving medication plus cognitive behavioral therapy for major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:37.
78. Gustafsson G, Lira CM, Johansson J, Wisén A, Wohlfart B, Ekman R, et al. The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. *Psychiatry research*. 2009;169(3):244-8.
79. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of psychiatric research*. 2015;60:56-64.
80. Kurebayashi Y, Otaki J. Does physical exercise increase brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder? A meta-analysis. *Psychiatria Danubina*. 2018;30(2):129-35.

81. Olson RL, Brush CJ, Ehmann PJ, Alderman BL. A randomized trial of aerobic exercise on cognitive control in major depression. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(6):903-13.
82. Silveira H, Deslandes AC, De Moraes H, Mouta R, Ribeiro P, Piedade R, et al. Effects of exercise on electroencephalographic mean frequency in depressed elderly subjects. *Neuropsychobiology*. 2010;61(3):141-7.
83. Foley LS, Prapavessis H, Osuch EA, De Pace JA, Murphy BA, Podolinsky NJ. An examination of potential mechanisms for exercise as a treatment for depression: a pilot study. *Mental health and physical activity*. 2008;1(2):69-73.
84. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Research Bulletin*. 2016;125:19-29.
85. Eriksson S, Gard G. Physical exercise and depression. *Physical Therapy Reviews*. 2011;16(4):261-8.
86. Hennings A, Schwarz MJ, Riemer S, Stapf TM, Selberdinger VB, Rief W. Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization—results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA. *Psychiatry research*. 2013;210(3):925-33.
87. Eyre HA, Baune BT. Assessing for unique immunomodulatory and neuroplastic profiles of physical activity subtypes: a focus on psychiatric disorders. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;39:42-55.
88. Daley A. Exercise and depression: a review of reviews. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008;15(2):140-7.
89. Rethorst CD, Toups MS, Greer TL, Nakonezny PA, Carmody TJ, Grannemann BD, et al. Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Molecular psychiatry*. 2013;18(10):1119-24.
90. Rethorst CD, Moynihan J, Lyness JM, Heffner KL, Chapman BP. Moderating effects of moderate-intensity physical activity in the relationship between depressive symptoms and interleukin-6 in primary care patients. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(3):265.
91. Krogh J, Benros ME, Jørgensen MB, Vesterager L, Elfving B, Nordentoft M. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;35:70-6.
92. Lavebratt C, Herring MP, Liu JJ, Wei YB, Bossoli D, Hallgren M, et al. Interleukin-6 and depressive symptom severity in response to physical exercise. *Psychiatry Research*. 2017;252:270-6.
93. Euteneuer F, Dannehl K, Del Rey A, Engler H, Schedlowski M, Rief W. Immunological effects of behavioral activation with exercise in major depression: an exploratory randomized controlled trial. *Translational psychiatry*. 2017;7(5):e1132-e.
94. Hallberg L, Janelidze S, Engstrom G, Wisén AG, Westrin Å, Brundin L. Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2010;126(1-2):262-7.
95. Khorvash M, Askari A, Rafiemanzelat F, Botshekan M, Khorvash F. An investigation on the effect of strength and endurance training on depression, anxiety, and C-reactive protein's inflammatory biomarker changes. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2012;17(11):1072.
96. Robertson R, Robertson A, Jepson R, Maxwell M. Walking for depression or depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Mental Health and Physical Activity*. 2012;5(1):66-75.
97. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, et al. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(8):63.
98. Machado S, Lima JL, Teixeira DS, Monteiro D, Cid L, Neto S, et al. Impact of aerobic exercise on anxiety and neurobiological mechanisms in panic disorder: a mini-review. *Journal of Physical Education and Sport*. 2019;19(3):1612-6.

99. Deboer LB, Powers MB, Utschig AC, Otto MW, Smits JA. Exploring exercise as an avenue for the treatment of anxiety disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012;12(8):1011-22.
100. Anderson E, Shivakumar G. Effects of Exercise and Physical Activity on Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4.
101. Ströhle A, Stoy M, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Gallinat J, et al. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(3):364-8.
102. Hegberg NJ, Hayes JP, Hayes SM. Exercise Intervention in PTSD: A Narrative Review and Rationale for Implementation. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10(133).
103. Asmundson GJ, Fetzner MG, Deboer LB, Powers MB, Otto MW, Smits JA. Let's get physical: a contemporary review of the anxiolytic effects of exercise for anxiety and its disorders. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):362-73.
104. Ströhle A, Feller C, Strasburger CJ, Heinz A, Dimeo F. Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(9):1127-30.
105. McGranahan MJ, O'Connor PJ. Exercise training effects on sleep quality and symptoms of anxiety and depression in post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Mental Health and Physical Activity*. 2021;20:100385.
106. Holtz K, Hamm AO, Pané-Farré CA. Repeated Interoceptive Exposure in Individuals With High and Low Anxiety Sensitivity. *Behav Modif*. 2019;43(4):467-89.
107. Broman-Fulks JJ, Berman ME, Rabian BA, Webster MJ. Effects of aerobic exercise on anxiety sensitivity. *Behav Res Ther*. 2004;42(2):125-36.
108. Broman-Fulks JJ, Storey KM. Evaluation of a brief aerobic exercise intervention for high anxiety sensitivity. *Anxiety Stress Coping*. 2008;21(2):117-28.
109. Smits JA, Berry AC, Rosenfield D, Powers MB, Behar E, Otto MW. Reducing anxiety sensitivity with exercise. *Depress Anxiety*. 2008;25(8):689-99.
110. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a meta-analysis. *PLoS one*. 2016;11(9):e0163037.
111. Szuhany KL, Otto MW. Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. *J Psychiatr Res*. 2020;123:114-8.
112. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA psychiatry*. 2014;71(12):1381-91.
113. Beserra AHN, Kameda P, Deslandes AC, Schuch FB, Laks J, Moraes HSd. Can physical exercise modulate cortisol level in subjects with depression? A systematic review and meta-analysis. *Trends in psychiatry and psychotherapy*. 2018;40:360-8.
114. Brupbacher G, Gerger H, Zander-Schellenberg T, Straus D, Porschke H, Gerber M, et al. The effects of exercise on sleep in unipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;59:101452.
115. Herring MP, Kline CE, O'Connor PJ. Effects of Exercise on Sleep Among Young Women With Generalized Anxiety Disorder. *Mental health and physical activity*. 2015;9:59-66.
116. Becofsky KM, Sui X, Lee DC, Wilcox S, Zhang J, Blair SN. A prospective study of fitness, fatness, and depressive symptoms. *Am J Epidemiol*. 2015;181(5):311-20.
117. Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, Armstrong HF, Ballon JS, Khan S, et al. Aerobic fitness and body mass index in individuals with schizophrenia: Implications for neurocognition and daily functioning. *Psychiatry Res*. 2014;220(3):784-91.
118. Vancampfort D, Rosenbaum S, Schuch F, Ward PB, Richards J, Mugisha J, et al. Cardiorespiratory Fitness in Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2017;47(2):343-52.

119. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev.* 1977;84(2):191-215.
120. Keane L, Loades M. Review: Low self-esteem and internalizing disorders in young people - a systematic review. *Child Adolesc Ment Health.* 2017;22(1):4-15.
121. Van de Vliet P, Knapen J, Onghena P, Fox KR, David A, Morres I, et al. Relationships between self-perceptions and negative affect in adult Flemish psychiatric in-patients suffering from mood disorders. *Psychology of Sport and Exercise.* 2002;3(4):309-22.
122. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry.* 2004;06(03):104-11.
123. Bahrke MS, Morgan WP. Anxiety reduction following exercise and meditation. *Cognitive Therapy and Research.* 1978;2(4):323-33.
124. Otto MW, Smits JA, Reese HE. Cognitive-behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 5:34-41.
125. Ginzburg K, Tsur N, Barak-Nahum A, Defrin R. Body awareness: differentiating between sensitivity to and monitoring of bodily signals. *Journal of Behavioral Medicine.* 2014;37(3):564-75.
126. Hallgren M, Lundin A, Tee FY, Burström B, Forsell Y. Somebody to lean on: Social relationships predict post-treatment depression severity in adults. *Psychiatry Res.* 2017;249:261-7.
127. Harvey SB, Hotopf M, Overland S, Mykletun A. Physical activity and common mental disorders. *Br J Psychiatry.* 2010;197(5):357-64.
128. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Richards J, Soundy A, et al. Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *J Affect Disord.* 2016;190:457-66.
129. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implementation Science.* 2011;6(1):42.
130. Baldwin AS, Rothman AJ, Vander Weg MW, Christensen AJ. Examining causal components and a mediating process underlying self-generated health arguments for exercise and smoking cessation. *Health Psychology.* 2013;32(12):1209.
131. Ekkekakis P, Parfitt G, Petruzzello SJ. The pleasure and displeasure people feel when they exercise at different intensities. *Sports medicine.* 2011;41(8):641-71.
132. Teixeira PJ, Carraça EV, Markland D, Silva MN, Ryan RM. Exercise, physical activity, and self-determination theory: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2012;9:78.
133. Schotte CK, Van Den Bossche B, De Doncker D, Claes S, Cosyns P. A biopsychosocial model as a guide for psychoeducation and treatment of depression. *Depression and anxiety.* 2006;23(5):312-24.
134. DiLorenzo TM, Bargman EP, Stucky-Ropp R, Brassington GS, Frensch PA, LaFontaine T. Long-term effects of aerobic exercise on psychological outcomes. *Prev Med.* 1999;28(1):75-85.
135. Toft J. Physical Activity During Therapy of Self-Disorder Among Patients with Schizophrenia. A Phenomenological Understanding of the Relationship Between Healing and Physical Activity. *Physical Culture and Sport.* 2015;65(1):51.

# Bilag

## 1 Metodiske overvejelser

### Valget af umbrella review som metode

Umbrella review blev valgt som metode i denne litteraturgennemgang frem for andre review typer, da dette design gjorde det muligt at imødekomme ønsket om at afdække et bredt felt inden for opgavens ressourcemæssige rammer. Bredden bestod i at undersøge 1) flere psykiatriske diagnoser, 2) en bred forståelse af fysisk aktivitets- og træningsindsatser kombineret med 3) flere potentielle virkningsmekanismer.

### Programteoriens udvikling

Arbejdet med programteori tog afsæt i en indledende gennemgang af eksisterende udvalgt litteratur med fokus på, hvordan fysisk aktivitet kan reducere eller lindre symptomer på angst og depression. Forud for afsøgningen af litteratur og relevante studier udviklede vi derfor en overordnet programteori. Denne blev kvalificeret af eksperter på området, og deres input blev brugt i videreudviklingen af programteori, som dannede udgangspunkt for søgestrategien og identificering af relevante studier. Overordnet var der tilslutning fra eksperterne til den forslåede programteori, men det blev bl.a. understreget, at nogle af de sociale mekanismer adskiller sig fra de psykologiske. Der var derfor åbenhed for specifikt at identificere henholdsvis psykologiske og sociale faktorer i litteraturgennemgangen.

Endvidere blev det påpeget at faktorer som smerte, energi og træthed kan ses som enten symptomer eller virkningsmekanismer. Ved gennemlæsning af litteraturen vurderede vi, at disse faktorer ofte figurerer som en del af symptom billedet, hvorfor de ikke fremhæves som virkningsmekanismer i resultatformidlingen. Endelig fremhævede eksperterne kontekstens betydning for den positive effekt af fysisk aktivitet på reduktion af symptomer. Vi havde således en øget opmærksomhed på kontekstens modificerende betydning, men idet det ikke anses for direkte virkningsmekanismer, er kontekstuelle faktorer ikke inkluderet i de endelige programteorier.

### 2 versus 3 søgeblokke

#### 3 søgeblokke

Oprindeligt var der 3 søgeblokke:

- blok1=depression/angst
- blok2=fysisk aktivitet
- blok3=virkningsmekanismer

Formålet med blok 3 var at indsnævre søgeresultatet til færre hits, samt indsnævre søgeresultaterne til mere relevante artikler.

At have en blok med omhandlende virkningsmekanismer, gik mod bibliotekets anbefaling, da der var et ønske om at identificere samtlige virksomme mekanismer. En blok 3 ville altså have indsnævret emnefeltet til specifikke mekanismer, og vi ville ikke have mulighed for at identificere andre potentielle mekanismer.

#### 2 søgeblokke

Der blev altså kun søgt ud fra to søgeblokke, på baggrund af bibliotekarernes anbefaling, for at sikre ikke at ekskludere relevante studier.

## Søgeord

### Blok 1:

- Der blev ikke søgt med restriktion til specifikke aldersgrupper.
- Angstlidelser er valgt ud fra hovedkategorier fra ICD 10 (vi har kun valgt behandling krævende angst', således at eksamens angst og tandlægeskræk er frasorteret)

### Blok 2:

- Der blev foretaget en søgning på bredt dækkende begreber som "physical activity" og "exercise".  
I tillæg blev der også søgt på specifikke typer af sport som løb, cykling og svømning.  
Der blev ligeledes søgt på termer, der var relateret til holdsport.

## Baggrund for valg af inklusions- og eksklusionskriterier

### Population

- Som udgangspunkt ønskede SST at studiet omfattede alle psykiatriske diagnoser. Studiet er indsnævret til angst og depression, for at opgavens omfang og ressourcerne afsat til opgaven harmonisere.
- Der blev indsnævret til diagnoserne: depression (let, moderat og svær) angst (PTSD, OCD, GAD, social angst, agorafobi), fordi disse psykiatriske diagnoser er de mest udbredte i Danmark (26).
- Interesseområdet er specifikt rettet mod behandlingspsykiatrien, derfor var det centralt at identificere litteratur, hvor den undersøgte population var fagligt diagnosticeret depression eller angst eller vurderet til at have en angst- eller depressionsdiagnose ud fra en valideret cut-off score.
- Studier udelukkende fokuseret på personer med angst og depression i direkte tilknytning til somatiske og neurodegenerative tilstande (fx kræft, hjertesygdom, demens og alzheimers)<sup>15</sup>.  
Fordi somatisk sygdom i tillæg til psykisk sygdom kan mudre billedet, dersom den somatiske problemstilling måske kan påvirke den kropslige og psykiske reaktion på fysisk aktivitet, og der samtidig kan være særlige hensyn til den somatiske problemstilling, der kan være begrænsende for udøvelsen af fysisk aktivitet.
- Studier der udelukkende er baseret på studier udført på mus eller andre dyr.  
Reviews der kun er fokuseret på dyr er valgt fra. Studier på dyr kan dog trækkes frem i tilfælde, hvor reviews, i tillæg til studier udført på personer med psykisk sygdom, bruger dyrestudier til at underbygge hypoteserne omkring patofysiologiske og fysiologiske

### Indsats

- Både fysisk aktivitet af anaerob og aerob karakter var inkluderet, og der var ingen begrænsninger i forhold til intensiteten af den pågældende aktivitet. Dette valg blev truffet med basis i tidligere litteratur, der har antydnet at den symptomreducerende effekt ikke afhænger af intensiteten (35). Aktivitet med fokus på vejrtrækning og grounding blev dog ekskluderet. Dette valgt bundede i et rationale om at denne type af mind-body aktivitet kunne virke gennem andre mekanismer end fysisk aktivitet i sig selv, og derfor mudre billedet.

### Virkningsmekanismer

---

<sup>15</sup> Deltagere må gerne have anden sygdom/tilstand/handicap, men fokus skal være på angst/depression.

- Studiet skal undersøge/belyse/afdække virkningsmekanismer<sup>16</sup>. Alle virkningsmekanismer inkluderes (både fysiologiske, biologiske, psykologiske og sociale) jf. konceptualisering og programteori  
Alle virkningsmekanismer er inkluderet, da vi ønsker at afdække hvilke virkningsmekanismer der kan forklare sammenhængen mellem fysisk aktivitet og symptomreducering

-

#### Studiekaraktistika

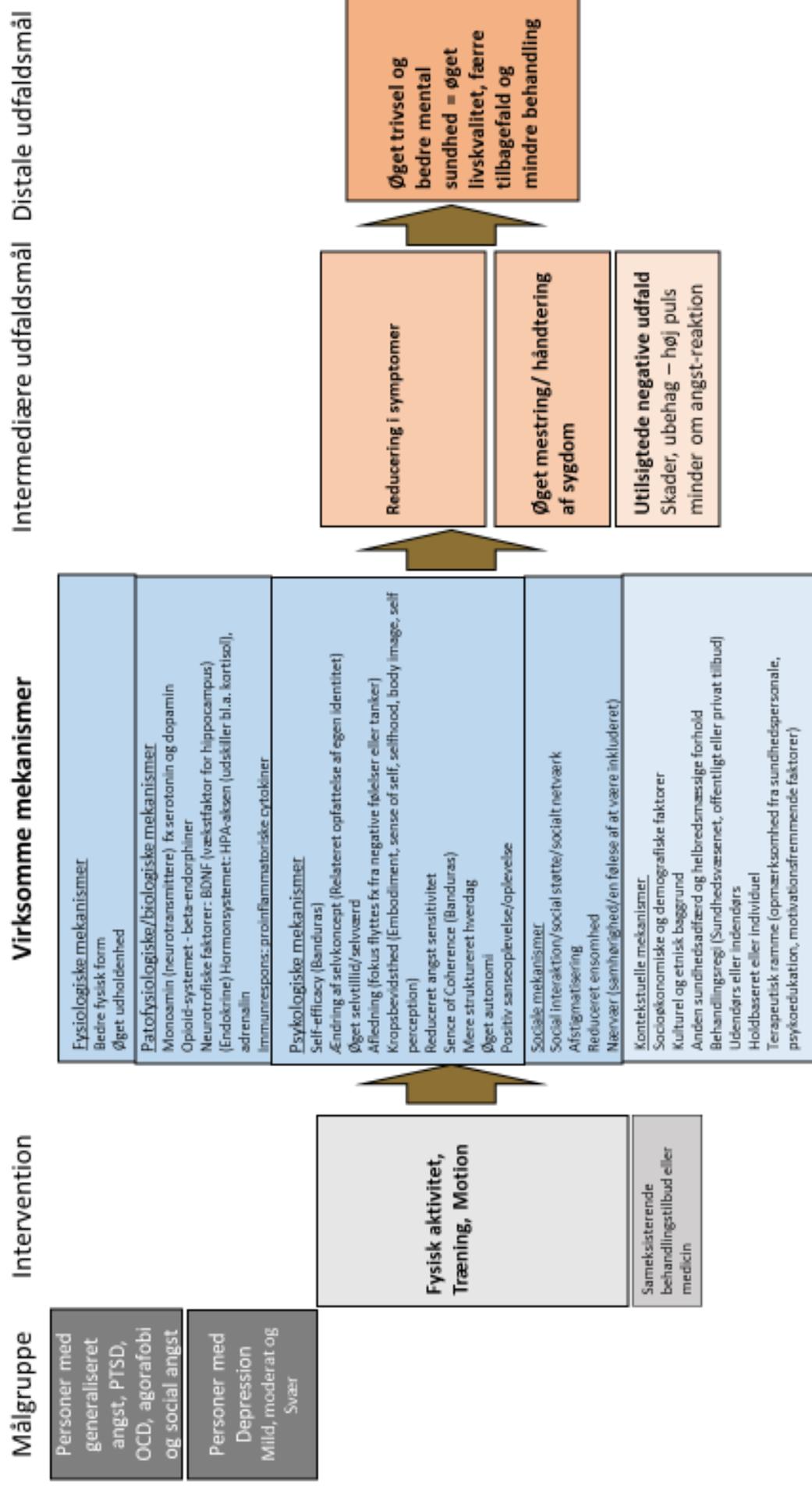
- Sprog: Begrænset til sprog som vi i forskningsgruppen mestrer: engelsk, dansk, svensk eller norsk
- Studietype: Reviews (alle typer) herunder systematiske reviews, metaanalyser, narrative reviews, scoping reviews m.v.  
Som udgangspunkt inkluderer et umbrella review kun systematiske reviews og metaanalyser, men for ikke at risikere at ekskludere fx kvalitative studier og evt. mindre studerede virkningsmekanismer, inkluderes alle typer af reviews.

---

<sup>16</sup> For systematiske reviews gælder at: mekanismen skal være undersøgt som mediator i en population med enten angst eller depression. Hvis ikke mekanismen er undersøgt som mediator, skal der præsenteres litteratur, hvor korrelationen mellem ændring i virkningsmekanisme og symptomreducering er undersøgt.

For narrative reviews gælder: potentielle virkningsmekanismer skal være beskrevet grundigt, og der skal henvises til litteratur, hvor virkningsmekanismen er undersøgt blandt personer med enten angst eller depression.

## 2 Den indledende programteori



### 3 Søgeprotokol

De ovenstående blokke, som beskrevet i bilag 1 Metodiske overvejelser, er kombineret med en søgning på systematiske reviews. Der er anvendt søgefiltre udarbejdet til at identificere systematiske reviews:

Embase systematic review strategy (British Medical Journal, Best Practic: <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/study-design-search-filters/>)

Medline systematic review strategy (British Medical Journal, Best Practic: <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/study-design-search-filters/>)

Systematic reviews and meta-analyses (The University of Texas, Health Science Center at Houston: [https://libguides.sph.uth.tmc.edu/search\\_filters/ovid\\_psycinfo\\_filters](https://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_psycinfo_filters))

#### Resultater

Litteratursøgningen blev gennemført i Embase (Ovid), Medline (Ovid) og PsycINFO (Ovid).

Det samlede antal hits blev 3776, fordelt på 2261, 973 og 542 fra henholdsvis Embase, Medline og PsycINFO.

#### Duplikattjek

Duplikattjek blev udført i programmet Covidence.

Tidsafgrænsning for søgning: Embase Classic+Embase <1947 to 2021 February 19>

Søgningen er udført d. 22. februar 2021.

#	Query	Results
1	Anxiety/	230,507
2	anxiety disorder/	75,369
3	generalized anxiety disorder/	12,236
4	anxiety neurosis/	9,131
5	Panic Disorder/	11,662
6	Panic/	23,965
7	phobia/	14,212
8	agoraphobia/	6,383
9	social phobia/	12,315
10	obsessive compulsive disorder/	26,222
11	posttraumatic stress disorder/	64,584
12	depression/	391,525
13	chronic depression/	266
14	major depression/	67,741
15	minor depression/	248
16	"mixed anxiety and depression"/	871
17	dysthymia/	9,290
18	(anxi* adj3 (patient* or disorder* or diagnos* or neuros?s or state*)).ti,ab.	90,976

19	(phobi* or agoraphobi* or obsessive compulsive disorder* or panic or war neuros?s or PTSD or posttraumatic stress disorder* or post-traumatic stress disorder* or combat stress or combat disorder*).ti,ab.	94,189
20	(depress* adj3 (patient* or disorder* or diagnos* or major or minor or mild or moderate or illness* or disease* or episode* or neurotic or neuros?s or syndrome* or clinical* or chronic* or mental* or unipolar or severe or state*)).ti,ab.	223,485
21	dysthym*.ti,ab.	4,301
22	or/1-21	777,458
23	Exercise/	316,974
24	Physical activity/	169,345
25	Cycling/	12,960
26	Jogging/	2,179
27	Running/	32,731
28	Swimming/	25,514
29	Walking/	74,255
30	Training/	92,622
31	Functional training/	1,320
32	team sport/	1,142
33	(exercise* or physical* activit* or walk* or run or running or bike or biking or bicycling or swim or swimming or jog or jogging).ti,ab.	914,356
34	((((team* or group*) adj3 (sport* or training or trained)) or teamsport*).ti,ab.	39,591
35	((training or trained) adj4 (physical* or functional or course* or program*)).ti,ab.	101,842
36	or/23-35	1,200,731
37	exp review/	2,795,376
38	(literature adj3 review\$).ti,ab.	395,509
39	exp meta analysis/	210,111
40	exp "systematic review"/	284,773
41	or/37-40	3,114,973
42	(medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psychlit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab.	321,642
43	RETRACTED ARTICLE/	9,378
44	42 or 43	330,695
45	41 and 44	255,068
46	(systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab.	263,662
47	(meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$).ti,ab.	254,789
48	45 or 46 or 47	486,751
49	22 and 36 and 48	2,261

Tidsafgrænsning for søgning: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 19, 2021>

Søgningen er udført d. 22. februar 2021.

#	Query	Results
1	anxiety/	85,075
2	anxiety disorder/	34,767
3	generalized anxiety disorder/	525
4	panic/	2,640
5	Panic Disorder/	6,970
6	Phobic Disorders/	10,704
7	Phobia, Social/	813
8	Obsessive-Compulsive Disorder/	14,744
9	Agoraphobia/	2,610
10	Obsessive-Compulsive Disorder/	14,744
11	stress disorders, post-traumatic/	33,983
12	Depression/	124,605
13	Depressive Disorder/	73,616
14	Depressive Disorder, Major/	31,288
15	Depressive Disorder, Treatment-Resistant/	1,452
16	Dysthymic Disorder/	1,146
17	(anxi* adj3 (patient* or disorder* or diagnos* or neuros?s or state*)).ti,ab.	61,984
18	(phobi* or agoraphobi* or obsessive compulsive disorder* or panic or war neuros?s or PTSD or posttraumatic stress disorder* or post-traumatic stress disorder* or combat stress or combat disorder*).ti,ab.	70,939
19	(depress* adj3 (patient* or disorder* or diagnos* or major or minor or mild or moderate or illness* or disease* or episode* or neurotic or neuros?s or syndrome* or clinical* or chronic* or mental* or unipolar or severe or state*)).ti,ab.	155,083
20	dysthym*.ti,ab.	3,178
21	or/1-20	429,800
22	physical activity/	115,107
23	Exercise/	115,107
24	Exercise therapy/	42,133
25	Running/	20,384
26	Jogging/	819
27	Bicycling/	11,532
28	Walking/	34,126
29	Swimming/	18,177
30	((training or trained) adj4 (physical* or functional or course* or program*)).ti,ab.	71,637
31	(exercise* or physical* activit* or walk* or run or running or bike or biking or bicycling or swim or swimming or jog or jogging).ti,ab.	651,089
32	((team* or group*) adj3 (sport* or training or trained)) or teamsport*).ti,ab.	28,605
33	or/22-32	766,293
34	review.pt.	2,768,148
35	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.	247,324
36	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.	40,919

37	(psychlit or psyclit).tw,sh.	916
38	cinahl.tw,sh.	31,300
39	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.	13,935
40	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw,sh.	42,155
41	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.	115,425
42	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.	8,197
43	(retraction of publication or retracted publication).pt.	17,847
44	or/35-43	386,256
45	34 and 44	168,106
46	meta-analysis.pt.	126,919
47	meta-analysis.sh.	126,919
48	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.	225,004
49	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	227,816
50	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	2,511
51	((quantitativ\$ or qualitativ\$) adj5 review\$).tw,sh.	16,531
52	((quantitativ\$ or qualitativ\$) adj5 overview\$).tw,sh.	539
53	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.	3,306
54	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	6,913
55	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	463
56	(integrative research review\$ or research integration).tw.	151
57	46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56	362,270
58	45 or 57	425,164
59	21 and 33 and 58	973

Tidsafgrænsning for søgning: APA PsycInfo <1806 to February Week 3 2021>

Søgningen er udført d. 22. februar 2021.

#	Query	Results
1	Anxiety/	64,411
2	anxiety disorders/	18,914
3	generalized anxiety disorder/	3,039
4	panic attack/	939
5	Obsessive Compulsive Disorder/	14,532
6	panic disorder/	7,730
7	panic/	2,086
8	Posttraumatic Stress Disorder/	34,142
9	phobias/	5,350
10	agoraphobia/	2,906
11	social phobia/	4,724
12	Social Anxiety/	5,193
13	Major Depression/	127,971
14	Dysthymic Disorder/	1,499

15	Recurrent Depression/	881
16	Treatment Resistant Depression/	2,490
17	posttraumatic stress disorder/	34,142
18	(anxiet* adj3 (patient* or disorder* or diagnos* or neuros?s or state*)).ti,ab.	59,255
19	(phobi* or agoraphobi* or obsessive compulsive disorder* or panic or war neuros?s or PTSD or posttraumatic stress disorder* or post-traumatic stress disorder* or combat stress or combat disorder*).ti,ab.	83,243
20	(depress* adj3 (patient* or disorder* or diagnos* or major or minor or mild or moderate or illness* or disease* or episode* or neurotic or neuros?s or syndrome* or clinical* or chronic* or mental* or unipolar or severe or state*)).ti,ab.	125,555
21	dysthym*.ti,ab.	3,748
22	or/1-21	328,780
23	physical activity/	21,215
24	Exercise/	23,693
25	Running/	2,074
26	Walking/	5,786
27	Swimming/	1,883
28	((training or trained) adj4 (physical* or functional or course* or program*)).ti,ab.	42,370
29	(exercise* or physical* activit* or walk* or run or running or bike or biking or bicycling or swim or swimming or jog or jogging).ti,ab.	159,848
30	((team* or group*) adj3 (sport* or training or trained)) or teamsport*).ti,ab.	17,847
31	or/23-30	215,590
32	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab,id. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab,id. and "Literature Review".md.) or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("systematic review" or "meta analysis").md.	99,163
33	22 and 31 and 32	542

## 4 Søgning af grå litteratur

Grå litteratur blev søgt ved følgende organisationer og forskningsinstitutter.

<b>Organisationer og forskningsinstitutter</b>	
<b>Interesse- og patientorganisationer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psykiatrifonden</li> <li>• Danske patienter</li> </ul>
<b>Statslige organisationer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sundhedsstyrelsen</li> <li>• Folkhälsomyndigheten, Sverige</li> <li>• Folkehelseinstituttet, Norge</li> </ul>
<b>Forskningsinstitutioner</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VIVE</li> <li>• DEFACTUM</li> <li>• CORE</li> <li>• Center For Aktiv Sundhed, Rigshospitalet/Region Hovedstaden</li> <li>• EVA</li> <li>• STENO KBH</li> </ul>
<b>Universitetsinstitutter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut for Psykologi (KU)</li> <li>• Institut for Psykologi – Center for Angst (KU)</li> <li>• Institut for Idræt og Ernæring – Center for Holdspil (KU)</li> <li>• Institut for Folkesundhedsvidenskab (KU)</li> <li>• Institut for Klinisk Medicin (KU)</li> <li>• Institut for Folkesundhed (AU)</li> <li>• Psykologisk Institut (AU)</li> <li>• Institut for Klinisk Medicin (AU)</li> <li>• Institut for Kommunikation og Psykologi (AAU)</li> <li>• Institut for Medicin og Sundhedsteknologi (AAU)</li> <li>• Klinisk Institut (AAU)</li> <li>• Statens Institut for Folkesundhed (SDU)</li> <li>• Institut for Idræt og Biomekanik (SDU)</li> <li>• Institut for Sundhedstjenesteforskning (SDU)</li> </ul>

## 5 Kvalitetsvurdering AMSTAR2

Kvalitetsvurdering med AMSTAR2 – systematiske reviews og meta-analyser (Se AMSTAR2 guide for nærmere beskrivelse)<sup>17</sup>

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Overordnet vurdering
Dinoff et al.	Delvist JA	NEJ	NEJ	Delvist JA	Ja	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ	JA	JA	JA	JA	JA	JA	Kritisk lav (mere end én kritisk mangel). Der er ingen forudbestemt protokol til analyse, og der mangler information om de inkluderede studier. Imidlertid er RoB godt beskrevet og også de statistiske metoder synes at være passende.
Eyer et al.	Delvist JA	NEJ	NEJ	Delvist JA	NEJ	NEJ	NEJ	Delvist JA	Delvist JA	NEJ	N/A	N/A	Nej	Nej	Nej	JA	Kritisk lav kvalitet. Overordnet rimelig systematik i litteratursøgning men det fremgår ikke detaljeret. Der er ingen forudgående protokol. Ok beskrivelse af studierne, men der mangler information om evt. kontrolgrupper og også en mere dybdegående diskussion af RoB.
McGrath et al.	Delvist JA	NEJ	NEJ	Ja	NEJ	NEJ	NEJ	Delvist JA	Delvist JA	NEJ	Delvist JA	JA	JA	JA	JA	JA	Kritisk lav (mere end én kritisk mangel). Der er ingen forudgående protokol og der mangler information om dataudtræk. Imidlertid er RoB godt beskrevet og også de statistiske metoder synes at være passende.
Robertson et al.	Delvist JA	NEJ	Nej	JA	Nej	Nej	NEJ	Delvist ja	Delvist ja	NEJ	Delvist JA	JA	Nej	JA	Nej	Nej	Lav kvalitet. Overordnet grundig søgning og et velafgrænset forskningsspørgsmål. Har også systematisk dataudtræk. Der er nogle mangler ift. en forudgående protokol og mangler bl.a. søgeord. Analyse og diskussionen af kvalitet og bias er rimelig.
Shuch et al.	Delvist JA	NEJ	NEJ	Delvist JA	JA	JA	NEJ	Nej	NEJ	NEJ	N/A	N/A	Delvist JA	Nej	NEJ	JA	Kritisk lav (mere end én kritisk mangel). Der er ingen forudgående protokol for studiet og der mangler information om studiedesign. Forfatterne redegør ikke for potentielle bias and kvaliteten af de inkluderede studier.

<sup>17</sup> Afvigelse fra AMSTAR2: Partial yes for PIO (uden comparator). Partial yes tillades også selvom der ikke er argumenteret for language restrictions. Partial yes i nr. 11 – de behøver ikke at argumentere for hvorfor de laver analysen. Men skal stadig have brugt tilstrækkelige metoder. Vi godtager yes selv når grå litteratur ikke er søgt, eller når eksperter ikke er konsulteret. Nr. 4

## 6 Kvalitetsvurdering SANDRA

Studie	Rationale	Formål	Søge-strategi	Referencer	Videnskabeligt belæg	Data-præsentation	Total score	Overordnet vurdering
Al-Qahtani et al., 2017	1	1	2	2	2	1	9	Moderat – god gennemsigthed ved søgning, de inkluderede studier er beskrevet detaljeret. Overordnet fremstilles resultaterne noget usystematisk. De adresserer væsentlige begrænsninger og bias ved de inkluderede studier.
Anderson & Shivakumar, 2013	1	1	0	2	1	0	5	Kritisk lav – artiklen er mere afsøgende af karakter. Manglende gennemsigthed ved søgning, mangelfuld præsentation af evidens-tyngde og resultater. De fleste inkluderede studier synes at være udført på dyr og/eller baseret på teoretiske hypoteser. Der inkluderes ikke en diskussion af mulige fejlkilder.
Archer et al., 2014*	1	2	0	2	1	0	6	Kritisk lav – manglende gennemsigthed ved søgning, usystematisk og uigennemsigtig fremstilling af litteratur (mange synes at være lavet på dyr), ingen tydelig resultatfremstilling og studiernes kvalitet. Konklusionen er ikke underbygget og fremstilles unuanceret.
Asmundson et al., 2013*	2	2	1	2	1	1	9	Moderat – klart formål og rimelig gennemsigthed og systematik ved søgning, en velstruktureret præsentation af resultater med få mangler – specielt hvad angår mekanismer. Der diskuteres bias og kvalitet af studierne på et overordnet plan, men ikke ved de individuelle studier.
Chen et al., 2020	1	1	1	1	1	0	5	Lav – rimelig gennemsigthed og systematik ved søgning, evidens-tyngden markeres kun sporadisk, kvaliteten af inkluderede studier synes lav. Velstruktureret men mangelfuld diskussion af studiernes evidensstyrke og heterogenitet.
DeBoer et al., 2012*	2	2	0	2	1	0	7	Lav – Klart formål, men ellers generelt mangelfuld i forhold til søgning, en nogenlunde præsentation af inkluderede studier, dog mangelfuld i forhold til at præsentere resultater og effekt.

Studie	Rationale	Formål	Søge-strategi	Referencer	Videnskabeligt belæg	Data-præsentation	Total score	Overordnet vurdering
Eriksson and Gard, 2013*	1	1	2	2	1	1	8	Moderat – Formålet er noget tydeligt, fin gennemsigthed i søgning, den videnskabelige ræsonnering er somme tider svær at følge. Velstruktureret præsentation af resultater med få mangler (effektstørrelser og mekanismer). Der inkluderes ikke en diskussion af studiekvalitet af de inkluderede studier.
Eyre and Baune, 2012*	2	1	2	2	1	1	9	Moderat – Formålet er noget tydeligt, der er god gennemsigthed i søgningen, tydelig præsentation af resultater men størstedelen af litteraturen er baseret på dyrestudier, forskelle mellem menneske og dyrestudier diskuteres ikke.
Groh, 2019	1	1	0	2	0	0	4	Kritisk lav – Formålet er tydeligt, manglende gennemsigthed og systematik ved litteratursøgning, mangelfuld præsentation af de inkluderede studier gør det svært at følge argumentationen. Der mangler information og overvejelser omkring studiernes kvalitet.
Hegberg et al., 2019*	1	2	2	2	2	1	10	Moderat – Der er et tydeligt defineret formål, søgningen er systematisk og har fin gennemsigthed, evidensstyrken fremgår i præsentationen af litteratur, der er en relevant diskussion af metodiske begrænsninger, dog præsenteres effektstørrelsen usystematisk og hovedresultaterne fremhæves ikke.
Kandola et al., 2018	1	2	0	2	0	0	5	Kritisk lav – Manglende gennemsigthed ved litteratursøgning, manglende skelnen mellem studier om dyr og mennesker i gennemgangen af mekanismer, tydelig præsentation af primære fund.
Kandola et al., 2019*	1	1	0	2	2	0	6	Lav – Mangler systematik og gennemsigthed ved litteratursøgning, fin præsentation af inkluderede studier samt diskussion af metodiske begrænsninger, overordnet fin præsentation af resultater, effektstørrelser og målemetoder af symptomer præsenteres dog ikke.

Studie	Rationale	Formål	Søge-strategi	Referencer	Videnskabeligt belæg	Data-præsentation	Total score	Overordnet vurdering
Andersson et al., 2015	1	0	0	1	1	0	3	Kritisk lav – manglende gennemsigthed ved søgning og analyse, hovedpointer trækkes fra meta-analyser (Cochrane), men underbygges noget sporadisk, det er uklart hvad hovedresultaterne er og der er ingen diskussion af bias eller kritisk refleksion.
Machado et al., 2019	1	2	1	2	0	0	6	Lav – rimelig gennemsigthed i litteratursøgning, manglende information omkring inkluderede studier og evidensstyrke, præsentation af resultater synes noget tilfældig.
Daley, 2008	0	2	1	1	1	0	5	Lav – rimelig gennemsigthed og systematik i søgestrategien, manglende referencer til nøgleudsagn i rationalet, kvaliteten af de inkluderede meta-analyser er ikke kommenteret, uklart om studierne omkring mekanismer refererer til hypoteser, dyr eller mennesker.
Spielman et al., 2016*	1	2	0	1	0	0	4	Kritisk lav – manglende gennemsigthed ved litteratursøgning, utilstrækkelig underbygning af nøgleudsagn med referencer, uklar fremstilling af evidensstyrke samt skelnen mellem dyre- og menneskestudier, manglende diskussion af begrænsninger.
Stathopoulou et al., 2006*	1	2	1	2	0	0	6	Lav – klart formål, rimelig gennemsigthed i søgestrategi, mangelfuld præsentation af design og studiepopulation i kvalitativt review af mekanismer, manglende opsummering af overordnede resultater i kvalitativ del. Manglende diskussion af metodiske begrænsninger.
Szuhany et al., 2014*	1	1	0	2	1	0	5	Lav – manglende gennemsigthed og systematik i litteratursøgning, nogle mangler i forhold til præsentation af evidensstyrke og beskrivelse af inkluderede studier, mangelfuld opsummering af overordnede fund. Manglende diskussion af kvaliteten af den inkluderede litteratur.

Studie	Rationale	Formål	Søge-strategi	Referencer	Videnskabeligt belæg	Data-præsentation	Total score	Overordnet vurdering
Wegner et al., 2014	0	2	2	2	1	0	7	Lav – Utilstrækkeligt rationale for at lave undersøgelsen, fin gennemsnitlighed i søgestrategi, manglende vurdering af kvaliteten af inkluderede meta-analyser, manglende argumentation for at samle resultaterne fra meta-analyserne kvantitativt. Manglende systematik i gennemgang af mekanismerne.
Zemberi et al., 2020	2	2	2	2	2	1	11	Høj kvalitet – Klart rationale og formål med studiet, god gennemsnitlighed og systematik i søgningen, studiet bygger på RCT-studier og der gives en grundig beskrivelse af disse, der er en relevant diskussion af kvaliteten af de inkluderede studier, samt diskussion af reviewets egne metodiske begrænsninger. Relevant litteratur inddrages i gennemgangen af mekanismer, men fremstillingen er noget uklar.
Zhao et al., 2020*	2	1	1	1	1	1	7	Lav – rimelig gennemsnitlighed i søgestrategien, dog præsenteres denne kun i abstracted, manglende reference-understøttelse af flere nøgleudsagn, fin præsentation af inkluderet litteratur, dog ingen diskussion af metodiske begrænsninger i studierne. Detaljeret præsentation af resultater med enkelte mangler, og manglende opsummering af overordnede fund.

## 7 Dataudtræk for systematiske reviews

Karakteristika for de systematiske reviews og de inkluderede primærstudier

Forfatter, årstal Årstal for review Type af review	Formål	Population (diagnose)	Kontekst	Antal og typer af studier i reviewet, stikprøvestørrelse
<b>Dinoff, A. et. al (2018)</b> Årstal for review: Til og med maj 2018 Metaanalyse	At undersøge, hvorvidt en intervention med fysisk træning kan øge perforifer hvilekoncentration af BDNF i patienter diagnosticeret med depression	Diagnosticeret depression. Let til svær Kønsfordeling: 67% kvinder Pr. studie: mellem 12.5-80% mænd Gns. alder: 42.9 ± 6.6 Aldersspænd: 29.1-49.4	Hold/individuel: N/A 3 studier bestod udelukkende af indlagte patienter 3 bestod udelukkende af ambulante patienter Superviseret: N/A Lande: N/A	6 interventionsstudier Totalt antal deltagere: 176 Pr. studie: mellem 8-70 deltagere Antal kontrolpersoner N/A (Kontrolgrupperne indgår ikke i analysen)
<b>McGranahan, M. J. &amp; O'Conner, P. J. (2021)</b> Årstal for review: Artikler udgivet før 1. april 2020 Systematisk review med metaanalyse	Det primære formål er at undersøge effekten af træning på søvnkvalitet i patienter med posttraumatisk stressforstyrrelse (PTSD). Sekundært, at undersøge virkningen af træning på alvorligheden af PTSD-symptomer, så vel som angst og depression symptomer.	Personer diagnosticeret med PTSD, eller som var karakteriseret med en score på en PTSD-skala, som indikerede en PTSD-diagnose Kønsfordeling: 39%/61% K/M Pr. studie: mellem 13-94% kvinder. Gns. Alder: 44.7 år (SD: 16.3) Aldersspænd: 18-73 år	Hold/individuel: N/A 1 studie bestod af indlagte patienter Superviseret: N/A Lande: Australien og USA (North Carolina og New York)	4 RCT-studier Totale antal deltagere: 149 Pr. studie: mellem 19-58 deltagere Antal kontrolpersoner: N/A

<p><b>Schuch, F.B. et al. (2015)</b></p> <p>Årstal for review: Til og med januar 2015</p> <p>Systematisk review med metaanalyse</p>	<p>At lave en systematisk gennemgang af studier, der evaluerer effekten af fysisk aktivitet på biomarkørrespons på tværs af biologiske hypoteser, der er blevet foreslået som mulige forklaringer på depressions ætiologi.</p>	<p>Klinisk depressive (ud fra DSM, ICD el. RDC kriterier, vurderet af psykiatere og/el. vha. standardiserede instrumenter som MINI, CIDI, SCID)</p> <p>Patienter m. andre psykiatriske diagnoser udelukket (herunder bipolar depression)</p> <p>Studie(r) om: Monoaminer: gns. alder: 32, aldersspænd: N/A</p> <p>Strukturelle ændringer i hjernen: Hippocampusvækst, væktsfaktorer (VEGF, IGF-1) – gen. Alder: intervention: 39, kontrol: 44. BDNF – gns alder: N/A, aldersspænd: intervention: 32-43, kontrol: 31-49</p> <p>Immunologiske faktorer: IL6 – gns. alder: N/A, aldersspænd: interventionsgruppe 32-46, kontrol: N/A IFN-gamma, TNF-alfa, IL1-beta – gns. alder: intervention: 46, intervention 49, Aldersspænd: N/A Neopterin - gns. alder: 32, aldersspænd: N/A</p>	<p>Hold/individuel: N/A</p> <p>Superviseret: N/A</p> <p>Lande: N/A</p>	<p>Systematisk review: 20 interventionsstudier Metaanalyse: 15 interventionsstudier</p> <p>Vi har taget 4 studier i betragtning, hvor der forelå en vurdering af korrelationen mellem mekanisme og symptomer.</p> <p>Monoaminer: 1 studie. 113 deltagere. – tryptophan, 5-Hydroxyindoleacetic acid, Kynurenine (Serotonin-markører).</p> <p>BDNF: meta-analyse 3 studier, totalt antal deltagere: 176 Pr. studie: mellem 26 og 79 deltagere. Hippocampusvæst, VEGF, IGF-1: 1 studie, 79 deltagere.</p> <p>Inflammatoriske faktorer: IL-6 meta-analyse 3 studier, totalt antal deltagere: 297 Pr. studie: mellem 72 og 113 deltagere. IFN-gamma, TNF-alfa, IL1-beta: 1 studie. 72 deltagere. Neopterin: 1 studie. 113 deltagere.</p>
<p><b>Robertsen, R. et al. (2012)</b></p> <p>Årstal for review - Til og med august 2009 og opdateret i januar 2012</p> <p>Systematisk review med metaanalyse</p>	<p>At undersøge effektiviteten af gang, som en intervention for at lindre depression i voksne, samt at lave en metaanalyse af den relevante data.</p>	<p>Alle typer depression, på nær bipolar affektiv sindslidelse</p> <p>Alder beskrives i forskellige grupper som: 50+, 60+, 20-70 år, og ældre med gns. alder på 72.5 år, og et af inklusionskravene var, at det skulle være voksne patienter (&gt;18 år).</p> <p>Kønsfordeling: N/A</p>	<p>Setting: Ambulante patienter, indlagte patienter, almen praksis, lokalsamfund, universitetets campus</p> <p>Hold: 2 studier</p> <p>Individuelt: 5 studier</p> <p>1 studie havde en blanding af hold og gruppe</p> <p>Superviseret: 5 studier havde udelukkende superviseret træning, imens 3 studier havde en blanding af superviseret og individuel træning</p> <p>Lande: Australien, USA, Spanien, Tyskland, Canada og Portugal</p>	<p>Metaanalyse: 8 RCT-studier</p> <p>Totalt antal deltagere: 341 Pr. studie: mellem 11-127 deltagere</p> <p>154 i interventionsgrupperne og 141 kontroller var inkluderet i metaanalysen</p>

<p><b>Eyre, H. &amp; Baune, B. T. (2014)</b></p>	<p>At afdække immunsystemets involvering i en unipolar depression og aldersrelateret fald i kognitiv funktion.</p>	<p>Kliniske populationer med unipolar depression            Grad moderat til svær            - ≥14 på HRSD-17            - &gt;15 på CES-D            Alder:            - 18-70 år (1 studie)            - ≥40 år (1 studie)            Kønsfordeling: N/A</p>	<p>Setting: 1 studie, rekrutteret fra almen praksis.            Superviseret: 1 studie havde en kombination af superviseret og hjemmebaserede sessioner            Lande: N/A</p>	<p>115 studier            Vi har taget 2 studier i betragtning:            - 1 interventionsstudie            - 1 tværsnitstudie            Af de to originale studier, vi har taget i betragtning:            - Totalt antal deltagere: 170            - Pr. studie: mellem 73-97 deltagere.            Antal kontrolpersoner: N/A</p>
--	--	--	---	---

## Oversigt over de inkluderede reviews, samt de undersøgte mekanismer og resultaterne herfra

Forfatter, år	Interventioner	Typer af fysisk aktivitet	Mekanisme(r)	Sammenhæng mellem mekanisme og symptomreducing	Resultater
Dinoff, A. et al (2018)	<p>Variation: 3-12 uger</p> <p>3 sessioner om ugen (i alt 9-24 sessioner)</p> <p>Antal deltagere på antidepressiv medicin:</p> <p>14 studier ≥80% af deltagerne</p> <p>Pr. studie: mellem 12.1-100%</p> <p>1 studie havde sideløbende CBT** behandling</p>	<p>Kredsløbstræning (motionscykel, løbebånd, crosstrainer, "second Endurance Machine")</p> <p>Vægttræning (maskiner og frivægte)</p> <p>1 studie kombinerede kredsløbs- og vægttræning</p> <p>Intensitet: ≥50% peak ilt optag (VO2 peak) el. beskrevet som løb, cykling eller styrketræning. Interventioner &lt;50% VO2 peak såsom yoga og let gang blev udelukket</p>	<p>Patofysiologiske mekanismer:</p> <p>BDNF</p>	<p>6 studier indgik i meta-analysen. Heraf var der 4, der undersøgte symptomreducing som sekundært outcome. 2 af disse blev vurderet til at være af høj kvalitet.</p> <p>Alle 4 fandt symptomreducing ved fysisk aktivitet, målt på depression scale scores:</p> <p>1. BDI-II: -26.3 HADS-D: -7.8</p> <p>2. BDI-II: -16.0 MADRS: -11.7</p> <p>3. N/A</p> <p>4. BDI-II: -19.1 HAM-D 21: -25.6</p> <p>3 studier finder ingen sammenhæng mellem BDNF og symptomreducing. Et studie rapporterer at der er en sammenhæng (R2=0.50, p=0.002). Og to studier indeholder ingen oplysninger</p>	<p>SMD*** = 0.43, 95% CI: -0.06-0.92.</p> <p>Sensitivitetsanalysen med studier af god kvalitet viste SMD = 0.24, 95% CI: -0.06-0.53, p = 0.12).</p> <p>Ingen forskel på studier med ambulante og indlagte patienter.</p> <p>Indtagelse af én eller flere antidepressive præparater var ikke associeret med effektstørrelse.</p> <p>Overordnet metaanalyse (6 studier): BDNF var ikke signifikant forøget efter FA intervention</p>
McGrath, M. J. & O'Conner, P. J. (2021)	<p>Styrketræning: (3 studier)</p> <p>- 3-12 uger</p> <p>- 3x om ugen</p> <p>- Antal sessioner i alt: 9-36</p> <p>Styrketræning, cykling, og løbebånd: (1 studie)</p> <p>- 12 uger</p> <p>- 3x om ugen</p> <p>Antal sessioner i alt: 36</p> <p>Anden sideløbende behandling:</p> <p>- 13 ud af 4 studier fik deltagere farmakologisk behandling (type og andel N/A)</p> <p>- 1 studie modtog nogle deltagere CBT</p> <p>- 1 studie modtog deltagere standard behandling (psykofarmaci, farmakologiske interventioner, og gruppeterapi)</p>	<p>- Styrketræning (3 studier)</p> <p>- Styrketræning, cykling og løbebånd (1 studie)</p> <p>- Intensitet: N/A</p>	<p>Fysiologiske mekanismer:</p> <p>Søvn kvalitet</p>	<p>Den største reduktion i symptomer sås i de studier, der viste den største forbedring i søvn kvalitet.</p>	<p>Fysisk træning havde en positiv effekt på PTSD, angst og depressionssymptomer. Den overordnede effektstørrelse for PTSD symptomer fra 4 studier var lille til moderat (Hedges' d = -0.33, CI [-0.66, -0.0014], p &lt; 0-0)</p> <p>Depressionssymptomer var rapporteret i alle 4 studier: Hedges' d = -0.49, CI [-0.82, -0.16], p &lt; 0.0</p> <p>Angstssymptomer (3 studier): Hedges' d = -0.59, CI [-0.99, -0.19], p &lt; 0.005</p> <p>Alle studier fandt forbedringer i overordnet søvnkvalitet med lille til moderat effektstørrelse (Hedges' = -0.47, CI [-0.18, -0.75], p &lt; 0.05)</p>

<p><b>Schuch, F.B. et al. (2015)</b></p>	<p>Længerevarende træningsintervention.</p> <p>Monoaminer (serotonin): hver dag, 1 uge</p> <p>Strukturelle ændringer i hjernen:</p> <p>Hippocampusvækst, IGF-1 VEGF – 12 uger, 3 gange om ugen.</p> <p>BDNF: 3-12 uger, 3 gange om ugen.</p> <p>Totalt antal sessioner: 9-36</p> <p>Inflammatoriske faktorer:</p> <p>IL-6 – 1-12 uger, 3 gange om ugen – dagligt. Totalt antal sessioner: 7-36</p> <p>IFN-gamma, TNF-alfa, IL1-beta – 12 uger, 3 gange om ugen.</p> <p>Alle studier inkluderer patienter på antidepressiv medicin, men andelen er ikke angivet</p>	<p>Monoaminer: Intervention: blandet træning, kontrol udspænding.</p> <p>Strukturelle ændringer i hjernen: Hippocampusvækst, IGF-1 VEGF – intervention: kreds løbst træning, kontrol: udspænding.</p> <p>BDNF – intervention: kredsløbst træning moderat/høj intensitet, kontrol: kredsløbst træning lav intensitet/sædvanlig behandling/udspænding.</p> <p>Inflammatoriske faktorer:</p> <p>IL-6 – intervention: blandet træning/moderat-høj intensitet kredsløbst træning, kontrol: udspænding, kredsløbst træning ved lav intensitet, ingen aktivitet.</p> <p>IFN-gamma, TNF-alfa, IL 1-beta – intervention: moderat-høj intensitet kredsløbst træning, kontrol lav intensitet kredsløbst træning</p>	<p><u>Patofysiologiske mekanismer</u></p> <p>Monoaminer: serotonin</p> <p>Strukturelle ændringer i hjernen: Hippocampusvækst, BDNF, Andre vækstfaktorer (IGF-1, VEGF)</p> <p>Inflammatoriske faktorer: (IL-6, IFN-gamma, TNF-alfa, IL1-beta, Neopterin)</p>	<p>4 studier evaluerede ændringer i biomarkører sammen med reduktion af depressive symptomer.</p> <p>En stigning i IL-1β samt i volumen på hippocampus efter træning var positivt associeret med forbedring i depressive symptomer.</p> <p>Ingen andre ændringer i biomarkører fra træning var associeret med forbedring af depressive symptomer.</p>	<p>Monoaminer: (Serotonin) - Ingen ændringer (kynurenin (p = 0.22), tryptophan (p = 0.6) og 5-hydroxyindoleacetic acid (p = 0.88)).</p> <p>Inflammatoriske faktorer: IL1-beta: ingen overordnet effekt af træning på IL-beta (p = 0.21) eller på andre inflammatoriske faktorer (Neopterin, IL-6, TNF-alpha, IFN-gamma, IL-1)</p> <p>Strukturelle ændringer i hjernen: ingen effekt af træning på BDNF i meta-analysen (p = 0.66).</p> <p>Ingen effekt af træning på andre vækstfaktorer (IGF-1; VEGF) (p = 0.58 og p = 0.86) og hippocampusvolumen (p = 0.73).</p>
<p><b>Robertsen, R. et al. (2012)</b></p>	<p>Gang uendørs: (3 studier, 2 inder/ude)</p> <p>- 6-26 uger</p> <p>- 2-5x om ugen</p> <p>- Totalt antal sessioner: 18-78</p> <p>Gang indendørs: (3 studier, 2 mixed inder/ude)</p> <p>- 10 dage-12 uger</p> <p>- 2-7x om ugen (Interventionen på 10 dage havde træning hver dag)</p> <p>- 1 studie rapporterede kun gns. antal ugentlige sessioner: 3.5</p> <p>- Totalt antal sessioner: 12-60</p> <p>- 1 studie havde CBT som sideløbende behandling, imens 1 andet studie havde validerings-terapi</p> <p>Gang i grupper: (2 studier, 1 mixed gruppe/individuel)</p> <p>- 12-26 uger</p> <p>- 2-3x om ugen</p> <p>- Total sessions: 24-78</p>	<p>Gang indendørs, herunder på løbebånd / Gang uendørs / Gang uendørs i grupper</p> <p>Derudover inkluderede nogle interventioner udstrækning, ledmobilitetsøvelser, styrketræning, eller en form for opvarmning.</p> <p>Intensitet</p> <p>- 60-80% af aldersbestemt maksimalpuls</p> <p>- 50% af pulsreserve (~6.4 km/h)</p> <p>- Andre har beskrevet det som: rask gang, energisk/vigorøs gang, moderat intensitet (~5 km/h)</p>	<p><u>Fysisk form</u></p>	<p>Ingen korrelation mellem forbedringer i fitness og symptomreducing.</p>	<p>Den sammenlagte SMD var - 0.86 [-1.12, -0.61], hvilket er statistisk signifikant og generelt anset som en stor effektstørrelse</p> <p>Gang ser ud til at reducere depressions-symptomer i samme omfang som andre former for træning.</p>

Fysisk aktivitets betydning for personer med angst og depression

<p><b>Eyre, H. &amp; Baune, B. T. (2014)</b></p>	<p><u>Kredsløbstræning (2 studier)</u>                      - 12 uger (Interventionsstudiet)                      - antal sessioner: N/A                      - tværsnitstudie: information om træning stammer fra spørgeskema                      Anden <u>side</u> løbende <u>behandling</u>                      N/A</p>	<p>Interventionsstudie:                      2 grupper af træning ved 16 eller 4 kilokalorier pr kg af kropsvægt (KKW)                      - Tværsnitstudie: moderat intensitet</p>	<p><u>Patofysiologiske mekanismer</u>                      Immunologiske faktorer: (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6)</p>	<p>Remissionsraterne var højere for høj-intensitetsgruppen (28.3% vs. 15.5% for hhv. 16-KKW og 4-KKW grupperne).                      Der var en signifikant korrelataion ml. reduktion af IL-1β og depressive symptomer i 16-KKW gruppen.                      Det var ingen sammenhæng mellem ændring i andre immunologiske faktorer og symptomreducing.</p>	<p>Ingen signifikant ændring i cytokin niveauer efter 12 ugers FA intervention, og en ikke-signifikant association ml. FA dosis og ændring i cytokin niveauer (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6).                      Ingen effekt af FA på IL-6 niveauer (<math>r = .086, p = 0.40</math>).</p>
--	--	--	---	--	---

## 8 Dataudtræk for narrative reviews

Karakteristika for de systematiske reviews og de inkluderede primærstudier

Forfatter(e) og årstal	Formål og afgrænsning	Mekanismer	Opsummering
Kandola et al. (2019)	<p>At opsummere biologiske og psykologiske mekanismer, hvor igennem fysisk aktivitet har en antidepressiv effekt.</p> <p>Hovedparten af den inkluderede litteratur er baseret på studier med træningssessioner af moderat til høj intensitet af 30-60 minutters varighed, med en ugentlig frekvens på mellem 1 og 3 gange over en tidsperiode på 1-12 måneder.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> <li>- Oxidativ stress</li> <li>- HPA-aksen</li> <li>- Immunologiske faktorer</li> </ul> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Selvværd</li> <li>- Fysisk selvopfattelse</li> <li>- Self-efficacy</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Hypotese: Antidepressiv effekt af træning gennem øgning af volumen i flere af hjernens regioner. Baseret på fund af strukturelle ændringer i hjernen ved depression herunder bl.a. reduceret hippocampusvolumen (flere meta-analyser).</p> <p>Hippocampus spiller en rolle i flere funktioner, der er påvirket ved depression, såsom følelser og stressregulering (studiekarakteristika uoplyst). Træning kan øge hippocampusvolumen og andre af hjernens regioner i personer uden psykisk sygdom (flere systematiske reviews). 1 RCT-studie i personer med depression fandt ingen effekt af træning på hippocampusvolumen eller hjernens vækstfaktorer (Krogh et al., 2014).</p> <p>BDNF-niveauet er lavere hos personer med depression (flere meta-analyser). Træning kan øge BDNF i personer uden psykisk sygdom (2 reviews) og i dyr (studiekarakteristika uoplyst). Der er modsatrettede resultater for effekten af træning på BDNF i personer med depression (Dinoff et al., 2017, 2018, Kerling et al., 2017, Kurebayashi and Otaki, 2018).</p> <p>BDNF fremhæves som den mest centrale: herudover nævnes: IGF-1, FGF, VEGF som også er forbundet med neuroplasticitet (studier på mus, og uoplyste studiekarakteristika).</p> <p><i>Oxidativ stress</i></p> <p>Personer med depression ser ud til at have højere niveauer af oxidativ stress (flere systematiske reviews). Det foreslås at oxidativ stress kan være en mulig årsag til de strukturelle ændringer i hjernen, der ses ved depression. Længerevarende træning ser ud til at beskytte mod oxidativ stress i personer uden psykisk sygdom (systematisk review). Dyrestudier antyder at træning kan reducere oxidativ stress specifikt i hippocampus. 1 RCT-studie på 26 personer med svær depression viste, at oxidativ stress var reduceret ved træning (12 uger, 3 gange om ugen).</p> <p><i>HPA-aksen</i></p> <p>I personer med depression ses øget aktivitet i HPA-aksen (et review). Fra dyrestudier er det set, at længerevarende eksponering for kroppens stresshormon kortisol fører til nedsat BDNF-niveau og strukturelle ændringer i hjernen, blandt andet i hippocampus. Længerevarende kredsløbstræning beskytter mod høje niveauer af kortisol i personer uden psykisk sygdom.</p> <p>Et interventionsstudie med 23 personer med depression viste nedsat aktivitet i HPA-aksen efter en 3 måneders træningsintervention (Foley et al., 2008), dette fund blev ikke reproduceret i et større studie (Krogh et al., 2010). Et andet studie har</p>

<p>Spielman, Little &amp; Klegeris (2016)</p>	<p>At opsummere den publicerede data om de immun-modificerende effekter af fysisk aktivitet og træning i hjernen. Reviewet fokuserer på de neuroimmune effekter af fysisk aktivitet i det centrale nervesystem ved forskellige sygdomme, blandt andet depression.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b> - Monoaminer - Immunologiske faktorer</p>	<p>indikeret at en 12 ugers træningsintervention ledte til nedsat aktivitet i HPA-aksen i personer med depression (Krogh et al. 2013).</p> <p><i>Immunologiske faktorer</i></p> <p>Personer med depression har øget inflammation (flere meta-analyser). Anti-inflammatorisk medicin kan reducere symptomer på depression (Systematisk review af 14 studier). Fysisk aktivitet kan reducere inflammation i personer uden psykisk sygdom (flere meta-analyser). Flere prækliniske studier har vist at træning kan reducere inflammation og depressiv adfærd (flere studier). Sammenhængen mellem reduktion af inflammatoriske markører og symptomreduktion er ikke genfundet i træningsinterventioner blandt mennesker uden psykisk sygdom (flere studier). Studier i personer med depression har fundet at fysisk aktivitet ikke påvirkede inflammation (meta-analyse af Schuch et al., 2016). Et RCT-studie med 98 deltagere med depression med en 16 ugers træningsintervention så øgning i anti-inflammationsmarkøren IL-10, men ingen forskel i reduktion af depressionssymptomer mellem træningsgruppen og kontrolgruppen. Begge grupper modtog sideløbende psykologisk behandling (Euteneuer et al., 2017), et interventionsstudie fandt reduktion af inflammationsmarkøren IL-6 og depressive symptomer efter 12 ugers træning (Lavebratt et al., 2017).</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b> <i>Selvværd og fysisk selvpfattelse</i></p> <p>Der er evidens, bl.a. fra tværsnitstudier og interventionsstudier, der antyder, at FA har en positiv effekt på selvværd, og at effekterne kan ske selv i fraværet af ændringer i kropssammensætning (12 studier). Ydermere antyder flere fund, bl.a. fra interventionsstudier, at FA, gennem forbedring af selvværd og fysisk selvpfattelse, kan forbedre depressive symptomer (4 studier). Dog er det nødvendigt med flere RCT'er med personer med depression, for at kunne bekræfte dette.</p> <p><i>Self-efficacy</i></p> <p>Nogle indledende fund fra et RCT, et interventionsstudie og et tværsnitstudie antyder, at FA muligvis promovere self-efficacy, og at dette kan påvirke depressive symptomer (3 studier). Evidensen er overvejende eller udelukkende envejsevidens, og forfatterne af reviewet skriver selv, at det også er konceptuel viden de inddrager.</p> <p>De tilføjer, at det er vigtigt at notere, at psykosocial forskning i dette område generelt er mindre udviklet end det biologiske område, og at mange studier afhænger af selvrapporтерende spørgeskemaer, samt bruger observationelle studiedesigns.</p>
		<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b> <i>Monoaminer</i></p> <p>Der opstilles en hypotese om at træning vurderes at kunne forbedre humøret blandt unge, ældre, syge og raske. Denne forbedring af humør efter træning tilskrives frigivelsen af monoaminer (serotonin og dopamin).</p> <p><i>Immunologiske faktorer</i></p> <p>Personer med depression har øget inflammation (to meta-analyser). Flere prækliniske studier har vist sammenhænge mellem træning og reduktion i inflammation og depressiv adfærd. Et præklinisk studie finder ikke denne sammenhæng.</p>	

	<p>FA defineres som "en konsekvent rutine af kropsbevægelse, som brænder kalorier". Træning defineres som "en underkategori af FA, der inkluderer planlagt, struktureret og repetitiv aktivitet, målrettet mod forbedret muskulær toning eller udholdenhed".</p>		<p>Et træningsinterventionstudie i personer med MDD viste, at de træningsinducerede forbedringer i depressionssymptomer var korreleret med et signifikant fald i serum koncentration af IL-6β (Rethorst et al., 2013). Hypoteserne om monoaminer og immunologiske faktorer som mulige mekanismer bækkes op med dyrestudier.</p>
<p>Kandola et al. (2018)</p>	<p>At udføre et omfattende narrativt review om forholdet mellem fysisk aktivitet og angst, og ratio-nalet for at inkludere det som en behandlingsmulighed for angst.  Studiet undersøger både FA og træning.  De betegner træning som en form for FA, som er struktureret for at forbedre fysisk form.  FA betegnes både som 'tilfældig' aktivitet (fx at gå ud at handle) og fysisk træning (fx at gå på løbebånd i motionscenteret).</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b> - Strukturelle ændringer i hjernen - HPA-aksen  <b>Psykologiske</b> - Angstsensitivitet</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b> <i>Strukturelle ændringer i hjernen</i> To studier (studiedesign uoplyst) viser at FA stimulerer opregulerer BDNF og stimulerer neurogenese og angiogenese i populationer af dyr samt personer uden psykisk sygdom. Hypotese: BDNF er en vækstof for hippocampus, der er involveret i regulering af stress. Hippocampus-funktion er måske påvirket i personer med PTSD. Der argumenteres blandt andet for at hippocampus er vigtig i reguleringen af feedback fra stressrespons fra HPA, og er muligvis nedsat i personer med PTSD.  <i>HPA-aksen</i> Fysisk aktivitet spiller en rolle ved regulering af stressrespons gennem påvirkning af HPA-aksen (studiekarakteristika uoplyst)  <b>Psykologiske mekanismer</b> <i>Angstsensitivitet</i> Det er blevet vist, at FA kan producere fysiologiske tilstande, som minder om angstsymptomer, såsom forhøjet puls, men uden de negative, angstfyldte følelser, som folk med angst har lært at associere med sådanne fysiologiske tilstande. Ved at opfordre folk til at associere disse fysiologiske oplevelser med rare, ufarlige oplevelser, kan det hjælpe til at reducere den forventede forfærdelse ved disse somatiske symptomer, og øge tolerancen og håndteringen af dem. Forfatterne noterer, at det endnu er uklart, hvilke fysiologiske og psykologiske mekanismer, hvorigennem FA producerer sin angstdæmpende effekt.</p>

<p>Szuhany et al. (2014)</p>	<p>At afdække effektiviteten (efficiency) af træningsinterventioner, de potentielle mekanismer, hvorigennem træning udøver sine effekter på angst og depressive symptomer, barriererne til trænings adherence, og udbredelsen (dissemination) af træningsinterventioner.</p> <p>Studiet giver ingen definition for FA eller træning.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoaminer</li> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> </ul> <p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoaminer</li> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> </ul> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angstsensitivitet</li> <li>- Adfærdsaktivering</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Monoaminer</i></p> <p>Hypotesen baseres på at behandlinger for depression og angst er oftest målrettet niveauet af serotonin og noradrenalin. Studier i både dyr og mennesker beskriver lignende effekter på disse systemer, frembragt af træning (studiekarakteristika uoplyst).</p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Individuelle studier antyder, at BDNF-niveauer har tendens til at stige som følge af enkelte træningssessioner af moderat til høj intensitet, såvel som regelmæssige træningsprogrammer (studiekarakteristika uoplyst). Forfatterne har selv lavet et metaanalytisk review (Bugatti, Szuhany, &amp; Otto, 2013), som fandt en moderat effektstørrelse for fjorten studier, der analyserede ændringer i BDNF-niveauer før og efter en enkelt træningssession, heriblandt enkelte studier med personer med angst og depression. Regelmæssige træningsprogrammer virkede til at intensivere ændringen i BDNF før og efter træning, og give en lille øgning til hvileniveauet af BDNF. I et studie, hvor deprimerede hospitaliserede patienter og raske kontroller udførte en ergometercykeltest, førte dette til øgede BDNF-niveauer i begge grupper (Gustafsson et al., 2009). Dog er der evidens for, at den antidepressive respons og BDNF-niveauer muligvis ikke altid er korrelerede (Toups et al., 2011). Et studie med patienter med panic disorder fandt, at 30 min. træning signifikant øgede BDNF-niveauer i disse patienter, men ikke i raske kontroller (Strohle et al., 2010).</p> <p>Derudover det antydet, at en fire måneders træningsintervention reducerede væksthormon (<i>Andre vækstfaktorer</i>) som respons til en enkelt træningssession i en mildt til moderat deprimeret population (Krogh et al., 2010).</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p><i>Reduceret angstsensitivitet</i></p> <p>Adskillige studier har undersøgt effekterne ved træningsinterventioner på sensitivitetsniveauer.</p> <p>Ét studie fandt, at seks 20 min. sessioner med højintens kreds løbstræning signifikant sænkede angstsensitivitetscores, sammenlignet med en kontrolgruppe, der ikke trænede (Broman-Fulks og Storey, 2008).</p> <p>Et andet studie viste, at en to ugers træningsintervention, såvel som en intervention med to ugers træning og kognitiv restrukturering, førte til klinisk signifikante ændringer i niveauet af angstsensitivitet, sammenlignet med en kontrolgruppe på venteliste (Smits et al., 2008). Dette studie gav også evidens for, at angstsensitivitet medierede effekterne af træning på både anxious and depressed moods og at træning alene var lige så effektivt, som når det var kombineret med kognitiv restrukturering.</p> <p><i>Adfærdsaktivering</i></p> <p>Hypotesen baseres på at aktiveringsbehandling er effektivt til at reducere depressive symptomer og suicidal adfærd i hospitaliserede psykiatriske patienter, samt i patienter med borderline personlighedsforstyrrelse. Træningsinterventioner er ofte et mål for skemalægning af aktivitet, en primær komponent ved aktiveringsbehandling, som er blevet vist at give effektstørrelser sammenlignelige med kognitiv terapi og antidepressiv medicin (Cuijpers, van Straten, &amp; Warmerdam, 2007).</p>
------------------------------	--	--	--

<p>Archer, Josefsen, &amp; Lindwall (2014)</p>	<p>At undersøge evidensen for, at fysisk træning forbedrer symptomer og biomarkører af depressive sygdomme.</p> <p>Forfatterne skelner ikke mellem FA og træning.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> <li>- Monoaminer</li> <li>- HPA-aksen</li> <li>- Immunologiske faktorer</li> </ul> <p><b>Fysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Søvn</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Stress reducerer vækstfaktorer i hjernen, heriblandt BDNF, VEGF og IGF-1, i hippocampus, mens træning fører til en øgning af vækstfaktorer i dyrestudier.</p> <p><i>HPA-aksen</i></p> <p>HPA-aksen: Patienter med depression har øget aktivitet i HPA-aksen (studie karakteristika uoplyst). Længerevarende træning reducerer aktiviteten i HPA-aksen (studie karakteristika uoplyst). Der argumenteres for at et øget niveau af kortisol er et udtryk for stress, og at dette har skadelig virkning på hippocampus.</p> <p><i>Monoaminer</i></p> <p>Der ses en ubalance i monoaminer ved depression (ingen kilde). I prækliniske studier øger træning monoaminer.</p> <p><i>Immunologiske faktorer</i></p> <p>Sammenhæng mellem inflammation og depression (studie karakteristika uoplyst). Prækliniske studier har vist at træning kan reducere inflammation. I interventionsstudie med 36 personer af Halberg et al. (2010) havde træning umiddelbar effekt på inflammatoriske markører i personer med depression og raske kontroller uden depression.</p> <p><b>Fysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Søvn</i></p> <p>Adskillige studier har vist gavnlige effekter af FA og træning på søvnkvalitet i både ældre og personer med humørforstyrrelser (Singh, Clements &amp; Fiatarone, 1997; Benloucif et al., 2004; Youngstedt, 2005). Catecholamin udtømming (depletion) er blevet vist konsekvent at være associeret med søvnighed i deprimerede patienter (Hasler et al., 2008; Hasler et al. 2009).</p>
<p>Zhao et al. (2020)</p>	<p>At undersøge den antidepressive effekt ved FA, og ændringerne i hjerneplasticitet</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoaminer</li> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> <li>- Elektrisk aktivitet i hjernen</li> <li>- Immunologiske faktorer</li> </ul> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- self-efficacy</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Monoaminer</i></p> <p>Andre studier har vist at 8 ugers styrketræning førte til lavere CES-D scores i depressive patienter, øgede niveauer af 5-HT og norepinephrine i plasma, samt lavere kortisol niveauer (ingen kilde angivet)</p> <p><i>Monoaminer</i>: Det foreslås at aerob træning kan øge monoaminer og derved virke symptomreducerende ved depression (studie karakteristika uoplyst). Henvielse til et studie, hvor 8 ugers træning øgede serotonin og reducerede symptomer i deprimerede patienter (ingen kilde).</p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Ét interventionsstudie undersøgte ændringer i hippocampal volumen patienter med moderat til svær depression (18-24 år) efter et 12 ugers kredsløbstræningsforløb. Her fandt de, at HAMD scorene var faldet, men hippocampal volumen viste ingen signifikante ændringer (Courtright, A., 2014).</p>

			<p>Ligeledes fandt Krogh et al. (2014) ingen signifikante ændringer i bilateral hippocampal volumen efter et 3 måneders kredslobstræningsforløb med patienter med mild til moderat depression.</p> <p><i>Elektrisk aktivitet i hjernen</i></p> <p>Silveira et al. (2010) undersøgte forholdet mellem elektroencefalografi (EEG) ændringer med træning i ældre patienter med depression, efter et 6 måneders kredslobstræningsforløb. Resultaterne viste, at P3, P4, T5, T6, O1 og O2 regioner i patienter udviste en lavere θ bølgefrekvens end i den raske kontrolgruppe. Efter træning var disse frekvenser steget, og HAMD scores var faldet, hvilket antyder, at kredslobstræning øgede excitabilitet og forbedrede depression, ved at aktivere cerebral kortikal aktivitet. Olson et al. (2017) fandt at 50 patienter efter 8 ugers kredslobstræning ved moderat intensitet (3x om ugen, af 45 minutter), førte til øget N2 amplitude og reduktion i depressionssymptomer (RCT-studie).</p> <p><i>Immunologiske faktorer</i></p> <p>Et studie viste, at en styrketræningsintervention over 10 uger forbedrede depressive symptomer, og reducerede CRP i 60 universitetsstuderende med depression (Khorvash et al., 2012).</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p><i>Self-efficacy</i></p> <p>LeCheminant et al. (2014) gav progressive træningsøvelser til 30 efterfødselskvinder over 18 uger. Resultaterne viste, at CES-D scorene var faldet signifikant i styrketræningsgruppen, samt viste øget self-efficacy i deltagerne.</p>
<p>Al-Qahtani, Shaikh, &amp; Shaikh (2018)</p>	<p>At reviewe de gavnlige effekter af træning på depression.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> <li>- Immunologiske faktorer</li> <li>- Monoaminer</li> <li>- HPA-aksen</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Der argumenteres for at BDNF er associeret med større hippocampus volumen, og at hippocampus volumen er reduceret i patienter med depression, og medicinsk antidepressiv behandling fremmer dannelsen af nye celler i hippocampus.</p> <p>I et interventionsstudie blev deltagerne randomiseret enten til en 6 ugers struktureret og superviseret træningsintervention plus TAU, eller til TAU. TAU indebar psykoterapi samt antidepressiv medicin. Her fandt man en stigning i serum BDNF i træningsgruppen (Kerling et al., 2017).</p> <p>Hypotese om væksthormon IGF-1 som mekanisme. Henvisning til et studie, hvor der ikke var signifikante ændringer i IGF-1 niveauer i patienter med MDD, efter en kredslobstrænings-intervention (Krogh et al., 2014).</p> <p><i>Immunologiske faktorer</i></p> <p>Personer med depression har et forhøjet niveau af inflammatoriske markører (to meta-analyser). FA nedsætter proinflammatoriske markører og kan være en virkningsmekanisme i symptomreduktion (studie karakteristika uoplyst). Kredslobstræning kan reducere inflammation i personer uden psykisk sygdom. I et studie med 105 depressive patienter fandt man en signifikant positiv korrelation mellem ændringer i IL-1β, og højere baseline niveauer af TNF-α, som var associeret med et større fald i depressive symptomer efter en 12 ugers træningsintervention (Rethorst et al., 2013). Et andet RCT observerede man et fald i IL-6 efter en 12 ugers træningsintervention. Forbedringer i depression scores var lineært relateret til reduktion i serum niveau af IL-6 (Lavabratt et al., 2017).</p>

			<p><i>Monoaminer</i> Kortvarig træning giver en markant stigning i kortisolniveau, men det er også muligt, at langvarig træning kan øge grundniveauet af kortisol (Kanalay et al., 2002; Stranahan et al., 2008). Et review konkluderede, at langvarig træning promoverer strukturel og funktionel plasticitet, forbedrer kognition og stress coping, samt udøver antidepressiv-lignende effekter (Chen et al., 2017). Et andet review fandt ingen signifikante langvarige effekter af træning på hvileniveauet af kortisol (Scuch et al., 2016). Monoaminer: baseret på studier i atleter, ældre og personer med psykisk sygdom foreslås det at træning virker symptomreducerende ved depression gennem øgning af monoaminer.  <i>HPA-aksen</i> Personer med depression har en overaktiv HPA-akse og et forhøjet kortisol-niveau (studiekaraktistika uoplyst). Det foreslås at antidepressive effekter fra træning muligvis udøves gennem en normalisering af HPA-aksen (studiekaraktistika uoplyst).</p>
<p>Chen et al. (2020)</p>	<p>At lave et systematisk review af studier, der undersøger effekterne af træningsinterventioner på adskillige almindelige neuro-psykologiske sygdomme, herunder depression, angst, autisme og ADHD. Derudover diskuteres mulige fysiologiske mekanismer der underligger de gavnlige effekter, der induceres ved træning, og studiebegrensninger, som skal adresseres i fremtidig research.  Forskerne definerer ikke træning.</p>	<p><u>Depression</u> <b>Patofysiologiske mekanismer</b> - Strukturelle ændringer i hjernen - HPA-aksen  <b>Psykologiske mekanismer</b> - Fysisk selvopfattelse  <u>Angst</u> <b>Patofysiologiske mekanismer</b> - Strukturelle ændringer i hjernen - HPA-aksen</p>	<p><u>Depression</u> <b>Patofysiologiske mekanismer</b> <i>Hjernens vækstoffaktorer</i> Hypotetisk set, burde træning fremme hippocampusvækst gennem opregulering af op til fire faktorer: endorfiner, VEGF, BDNF og 5-HT (Studiekaraktistika uoplyst).  <i>HPA-aksen</i> <i>Træning er også associeret med ændringer i HPA-aksen, herunder en stigning i corticotropin og et fald i kortisol, to aktioner der sammen bidrager til positive humørændringer (Studiekaraktistika uoplyst).</i>  <b>Psykologiske mekanismer</b> <i>Fysisk selvopfattelse</i> Træning forbedrer depressionspatienters fysiske selvopfattelse, og det kan muligvis også hjælpe med reducere depressive symptomer (Knapen et al., 2015).  <u>Angst</u> <b>Patofysiologiske mekanismer</b> <i>HPA-aksen</i>  Hypotese om at træningsinterventioner regulerer stressresponse gennem påvirkning af HPA-aksen eller glucocorticoid cirkulation (Studiekaraktistika uoplyst).  <i>Strukturelle ændringer i hjernen</i> Hypotese om at øget celle vækst og øgede niveauer af BDNF, og kan være ansvarlige for reducere angst (kilde uoplyst).</p>

<p>Hegberg, Hayes, &amp; Hayes (2019)</p>	<p>At opsummere den eksisterende litteratur, der udforsker kreds-løbstræning og PTSD, og kort at diskutere potentielle mekanismer i reduktion af PTSD-symptomer.</p> <p>FA defineres som "enhver kropsbewægelse, produceret af skeletmuskulaturen, som resulterer i energiforbrug".</p> <p>Træning er en underkategori af FA, som er planlagt, struktureret, repetitiv, og har som mål at forbedre eller vedligeholde fysisk form.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p>- HPA-aksen</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>HPA-aksen</i></p> <p>HPA-aksens funktion er forstyrret (dysfunktion) så personer med PTSD har et lavere niveau af kortisol i hvile (review), men overdreven kortisol-udskillelse når de udsættes for stress. Der er sammenhæng mellem reduktion i PTSD-symptomer og normalisering af HPA-aksens funktion (studiekaraktéristika uoplyst). Der er indikation for at længerevarende træning af moderat til høj intensitet kan normalisere HPA-aksens funktion i personer uden psykisk sygdom (studiekaraktéristika uoplyst).</p>
<p>Stathopoulou et al. (2006)</p>	<p>At opdatere og raffinere den metaanalysen af Lawlor og Hopker (2001) ved at inkludere fire nylige RCT'er om depression, og slette studier, der ikke var målrettet mod kliniske niveauer af depression, ikke var publiceret i peer-reviewed journaler, eller som ikke gav en ikke-aktiv sammenligningstilstand.</p> <p>Et sekundært objektiv var, at kritisk reviewe potentielle mekanismer der er blevet foreslået ifb. med træningsinterventioner i behandlingen af mentale sygdomme.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p>- Monoaminer</p> <p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p>- Monoaminer</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p>- Self-efficacy</p> <p>- Adfærdsaktivering</p> <p>- Angstsensitivitet</p> <p><b>Fysiologiske mekanismer</b></p> <p>- Forbedret søvnkvalitet</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Monoaminer</i></p> <p>Hypoteser omkring serotonin som virkningsmekanisme, som bygger på to studier i mus, og herudover et forsøg med personer uden psykisk sygdom. Hypoteser omkring trænings virkning på beta-endorfiner, der hæmmer virkning på centralnervesystemet og dermed angstsymptomer. Bygger på flere studier (studiekaraktéristika uoplyst), samt flere forsøg med personer uden psykisk sygdom.</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p><i>Self-efficacy</i></p> <p>Et quasi-eksperimentelt studie fandt, at øget tiltro til egne evner og lavere depressionssymptomer blandt kvinder (uoplyst om kvinderne havde en depression) der modtog en træningsintervention sammenlignet med inaktive kontroller (Craft, 2005).</p> <p><i>Angstsensitivitet</i></p> <p>2 empiriske primærstudier (studiekaraktéristika uoplyst) har fundet en positiv effekt af træning på angstsensitivitet (Broman-Fulks et al., 2004, Smits et al., 2005)</p> <p><i>Adfærdsaktivering</i></p> <p>Konceptuel evidens for træning som et element i adfærdsaktivering. Der fremsættes en hypotese om at man kan sidestille træning med andre såkaldte "positive aktiviteter", som indgår i adfærdsaktivering.</p> <p><b>Fysiologiske mekanismer</b></p>

Fysisk aktivitets betydning for personer med angst og depression

			<p><i>Forbedret søvnkvalitet</i></p> <p>Hypoteser omkring søvn som virkningsmekanisme, baseret konceptuel evidens. Blandt andet Zeitgeber teorien (Ehlers et al., 1988; Ehlers et al., 1993). Blandt personer med depression: 1 RCT-studie - træning ledte til signifikant forbedring i søvnkvalitet, og denne forbedring svarede til forbedring i depressionssymptomer (Singh et al., 1997).</p>
<p>Machado et al. (2019)</p>	<p>At præsentere den primære evidens relateret til regelmæssig udførsel af kredsløbstræning, såvel som de akutte effekter af kredsløbstræning på angst symptomer i patienter med panic disorder</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p>- Strukturelle ændringer i hjernen</p> <p>- HPA-aksen</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>HPA-aksen</i></p> <p>Øgning af monoaminer i forbindelse med længerevarende træning (studiekaraktistika uoplyst).</p> <p>Træning kan påvirke glukokortikoider i HPA-systemet der er øget under kronisk stress, således at vævets sensitivitet for disse nedsættes og sekretionen af for eksempel kortisol mindskes og de forsvinder fra kroppen hurtigere (studiekaraktistika uoplyst). Træning øger ANP, og ANP hæmmer aktivitet i HPA-aksen (studiekaraktistika uoplyst).</p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Der fremsættes hypotese om BDNF's rolle ved angstlidelser.</p> <p>Nedsat BDNF i personer med en angstlidelse kan påvirkes efter 30 minutters træning, men påvirkes ikke i raske kontroller (Stöhle et al., 2012).</p>
<p>Groh (2019)</p>	<p>Ikke oplyst.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p>- Monoaminer</p> <p>- Strukturelle ændringer i hjernen</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p>- Selvværd</p> <p>- Self-efficacy</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Monoaminer</i></p> <p>Træning øger monoaminer som har en positiv indvirkning på humøret (studiekaraktistika uoplyst).</p> <p>Træning øger endorfiner, der kan lede til en følelse af velvære (studiekaraktistika uoplyst).</p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>I et tværsektionsstudie modererer en specifik BDNF-genotype (der forbindes med øget risiko for at udvikle depression) sammenhængen mellem træning og selvrapporterede depressive symptomer i 82 unge raske piger. Der blev kun observeret en sammenhæng hos dem med den specifikke genotype.</p> <p>Hypotese omkring ændringer i volumen i specifikke hjernestrukturer (angiogenesis). Uklart hvordan ændringer i hjernestruktur hænger sammen med reduktion i depressive symptomer.</p> <p>Hypotese omkring en mulig positiv påvirkning af hjemmens hvide substans gennem træning.</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p><i>Selvværd</i></p>

Fysisk aktivitets betydning for personer med angst og depression

			<p>Et studie (studiekaraktaristika uoplyst) har vist at en sygdomscentreret indadvendt selvpfattelse hos personer med depression kan flyttes til et eksternt fokus på fysisk aktivitet, hvor konkrete mål kan opnås og give en oplevelse af selvkontrol og øge self-efficacy (Dilorenzo et al., 1999).</p> <p><i>Self-efficacy</i></p> <p>Overvejende konceptuel evidens. Et studie (studiekaraktaristika uoplyst) har fundet at tiltro til egne evner blandt personer med depression er øget på dage, hvor de har trænet.</p>
<p>Wegner et al. (2014)</p>	<p>At samle eksisterende metaanalyser og reviewe artikler om den angstdæmpende og depression-reducerende effekt af træning.</p> <p>Derudover, reviews effekterne som træningsprogrammer kan have på normale individer, sammenlignet med patienter med angst og depressionssygdomme eller andre sygdomme.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> </ul> <p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> <li>- HPA-aksen</li> <li>- Monoaminer</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Stress reducerer neurotrofiske vækstfaktorer i hippocampus, blandt andet BDNF, IGF-1 og VEGF, mens fysisk aktivitet øger vækstfaktorer som BDNF, NGF, IGF-1 og VEGF i rotter. Et studie (studiedesign uoplyst) har vist at 30 minutters træning øger BDNF i personer med panik angst, men ikke i raske kontroller (Ströhle et al., 2012).</p> <p><i>HPA-aksen</i></p> <p>Hypotese om træning reducerer symptomer på angst og depression gennem påvirkning af HPA-aksen. HPA-aksens funktion er forstyrret i personer der oplever kronisk stress. Dyreforsøg har vist at fysisk aktive dyr har et lavere glukokortikoid respons i psykologisk stressfulde situationer, og at fysisk aktivitet gør vævet mindre følsomt over for glukokortikoider. Fysisk aktive personer uden psykisk sygdom har udskiller mindre kortisol i forbindelse med træning end inaktive og kortisolene de forsvinder fra kroppen hurtigere (studiekaraktaristika uoplyst).</p> <p>Fysisk aktivitet kan øge ANP-koncentrationen i kroppen og ANP har en hæmmende virkning på HPA-aksen (studiekaraktaristika uoplyst).</p> <p><i>Monoaminer</i></p> <p>Hypotese omkring monoaminers effekt på symptomreducing, der udspringer fra antidepressiv medicins virkning på monoaminer og dyrestudier, der har vist effekt på monoaminer efter længerevarende fysisk aktivitet.</p>
<p>Andersson et al. (2015)</p>	<p>Ikke oplyst.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> <li>- Oxidativ stress</li> <li>- HPA-aksen</li> <li>- Immunologiske faktorer</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>HPA-aksen</i></p> <p>Hypotese om bedre mestring af stress grundet hæmming af HPA-aksen.</p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Dyreforsøg har vist en antidepressiv effekt af træning samt øgning af BDNF.</p> <p>Fysisk aktivitet øger BDNF-niveauet hos personer med angst og depression (studiekaraktaristika uoplyst) (Szuhany et al., 2015).</p>

			<p><i>Oxidativ stress</i> Oxidativ stress beskrives i sammenhæng med langvarig kronisk stress og depression. Det antydes at fysisk aktivitet kan påvirke oxidativ stress (ingen reference)</p> <p><i>Immunologiske faktorer</i> Fysisk aktivitet har en positiv indvirkning på immunologiske faktorer (ingen kilder).</p>
<p>Daley (2008)</p>	<p>At give en kortfattet syntese af peer reviewed systematiske reviews og metaanalyser af trænings effekter på depression og fødselsdepressioner i voksne.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoaminer</li> </ul> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adfærdsaktivering</li> <li>- Selvværd</li> <li>- Self-efficacy</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b> <i>Monoaminer</i> Der er et reduceret niveau af monoaminer i hjernen hos personer med depression. Dyrestudier viser at fysisk aktivitet kan øge niveauet.</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b> <i>Adfærdsaktivering</i> Hypotese om at fysisk aktivitet kan virke som adfærdsaktivering, som er en central del af den psykoterapeutiske indsats (der redegøres ikke for, hvad hypotesen bygger på).</p> <p><i>Selvværd</i> Hypotese om at fysisk aktivitet kan have en positiv indvirkning på selvværd samt en lindrende effekt på depressive symptomer.</p> <p><i>Self-efficacy</i> Hypotese om at træning øger selvværd samt self-efficacy og derved øger sygdomsmestring blandt personer med depression. Denne hypotese bygger på at sammenhængen mellem fysisk aktivitet og self-efficacy er undersøgt i flere populationer (studiekaraktéristika uoplyst).</p>
<p>deBoer et al. (2012)</p>	<p>At reviewe potentialiet ved træning som intervention for behandlingen af angstsygdomme. Først ved at undersøge forskningen om potentielle biologiske, adfærds- eller psykologiske mekanismer, hvorigennem træning har en effekt på angstsygdomme. Dernæst gennemgår forfatterne</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HPA-aksen</li> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> </ul> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angstsensitivitet</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b> <i>HPA-aksen</i> Hypotese om at længerevarende træning påvirker monoaminer, der virker angstreducerende. Dette er undersøgt i forhold til serotonin gennem dyreforsøg samt et forsøg i personer uden psykisk sygdom, hvor der ses nedsat angstsrespons efter administration af et angstinducerende stof hos fysisk aktive også hos inaktive efter en længere træningsintervention. Sammenhængen er vist for noradrenalin i dyreforsøg men ikke i mennesker. Hypotese om at træning virker angstreducerende gennem påvirkning af adenosin (der hæmmer dopamin og glutamat), dette er baseret på dyreforsøg.</p> <p>Træning øger ANP som virker hæmmende på HPA-aksen og dermed reducerer angst. Hypotesen bygger på dyreforsøg samt et forsøg i personer med panikangst, der efter 30 minutters træning ved moderat til høj intensitet havde øget ANP og nedsat angst ved administration af et angstinducerende stof (Ströhle et al., 2006).</p>

	<p>studier, der undersøger effekterne ved træning på angst, og diskuterer potentielle moderatører af disse effekter.</p>		<p>Hypotese om at træning har en angstreducerende funktion gennem øget GABA koncentration. Hypotesen bygger på at benzodiazepin (angstmedicin) virker gennem effekten på GABA. Sammenhæng mellem træning og GABA bygger på dyrestudier, og eftervist i raske personer ved en længerevarende yogaintervention, uvist om træning kan have en lignende effekt på mennesker.</p> <p>Hypotese omkring at træning reducerer angst grundet endorfiner. Dette er undersøgt gennem forsøg i raske personer med modsigende resultater.</p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Hypotese om at angstsymptomer kan reduceres ved øgning af BDNF, da personer med angst reagerer bedre på eksponeringsterapi, hvis de har et højere niveau af BDNF.</p> <p>Et kontrolleret studie: Træning i 30 minutter kan øge BDNF i personer med angst (men ikke i raske kontroller, der har højere udgangspunkt), højere intensitet fører til større øgning i BDNF (Ströhle et al., 2010).</p> <p>Hypotese omkring en øgning hjemløgeaktivitet (EEG-alfa) kan øges ved træning og virke angstreducerende. En meta-analyse (studiepopulation uoplyst) har vist at øget hjemløgeaktivitet i forbindelse med træning ikke hang sammen med angstreduktion</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p><i>Angstsensitivitet</i></p> <p>Eksponering for øget puls, vejtrækning og sveden kan virke som eksponeringsterapi. Baseret på studier i personer med høj angstsensitivitet, der viser reduceret angstsensitivitet efter aerob træning (6 sessioner, forskellig intensitet) (Smits et al., 2008, Broman-Fulks et al., 2004, Broman-Fulks 2008).</p>
<p>Eriksson og Gard (2013)</p>	<p>At reviewe RCT-studier, der har undersøgt effekten af fysisk træning som intervention mod svær depression. Fokus har været på metodologi, mekanismer, typer af fysisk træning og outcomes.</p>	<p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Selv værd</li> <li>- Fysisk selvopfattelse</li> </ul> <p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoaminer</li> </ul>	<p><b>Psykologisk mekanisme</b></p> <p><i>Selv værd og fysisk selvopfattelse</i></p> <p>En af mekanismerne i sammenhængen mellem fysisk træning og depression kan være forøget perception og bevidsthed omkring kroppen og det fysiske selv, der kan fremme selv værd.</p> <p>Dette bekræftes af tidligere forskning (Knapen et al. 2005), der har fundet at fysisk selvopfattelse kan forbedre selv værd, som endvidere er korreleret med "fewer feelings of depression".</p> <p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Monoaminer</i></p> <p>Et studie har rapporteret om en øget plasticitet i hippocampus blandt mus efter træning, hvilket vurderes kan have betydning, da hippocampus kan påvirke kognitive færdigheder, der er relateret til depression (Vaynman et al.). Det er muligt at disse effekter medieres af "brain-derived-neurotrophic factors" (Vaynman et al., 2006) og/eller calcium/calmodulin protein kinase II (Vaynman et al., 2007)</p>

			<p>Blandt deprimerede er der observeret en øget aktivitet i HPA-aksen (Lorenzetti, 2009). Monoamin-teorien præsenteres, og det beskrives hvordan denne teori tilskriver udviklingen af depression til mangel på monoaminer i hjernen. Prækliniske studier fundet at fysisk aktivitet påvirkede monoamin (noradrenalin)</p>
<p>Eyre og Baune (2012)</p>	<p>At samle den nyeste viden om neuroimmunologiske faktorer, der er associeret med depression. At præsentrere en teoretisk model, hvor det neuroimmunologiske system medierer trænings positive effekt på depression med udgangspunkt i empirisk litteratur</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunologiske faktorer</li> <li>- Oxidativ stress</li> </ul>	<p><b>Psykofysiologisk mekanisme</b></p> <p><i>Immunologiske faktorer</i></p> <p>Hypotese om at træning kan virke reducere depressive symptomer medieret af immunologiske faktorer. Dette er baseret på flere prækliniske studier og studier i mennesker som har vist at træning kan reducere inflammation ved at reducere pro-inflammatoriske faktorer og øge af anti-inflammatoriske faktorer.</p> <p><i>Oxidativ stress</i></p> <p>Dyrestudier har vist øget oxidativ stress i flere hjerneregioner i gnavnere med depressiv adfærd, blandt andet hippocampus. Dyrestudier viser at træning kan reducere oxidativ stress.</p>
<p>Zemberi et al. (2020)</p>	<p>At gennemføre et narrativt review af hvilke typer af træningsintervention, der har vist sig at have effekt som primærbehandling for depressive lidelser sammenlignet med andre typer af behandlinger mod depression.</p> <p>Inkluderer kun studier, hvor interventionen/træningen er givet uden samtidig brug af medicin</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> <li>- HPA-aksen</li> <li>- Immunologiske faktorer</li> <li>- Monoaminer</li> </ul> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- self-efficacy</li> <li>- fysisk selvopfattelse</li> <li>- adfældsaktivering</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p>De patofysiologiske mekanismer og psykologiske mekanismer knyttes op på en biopsykosocial model, udviklet på baggrund af den tilgængelige evidens på området. Viden om neurobiologiske faktorer ser ud til at bero dels på studier af effekten af træning på BDNF (metaanalyse), men også effekten af træning på intermedierne biomarkører (før og efter). Viden om de psykologiske mekanismer primært konceptuel og baseret på et enkelt studie, som ikke belyser effekten på symptomer og ikke er fortaget som et led i en intervention med fysisk aktivitet, hvor fokus er på reduktion af angst og depression.</p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Hypotesen omkring BDNF som virkningsmekanisme, bygger på to oversigtsartikler og et RCT-studie på depressive patienter, Kerling et al, 2017. Her fandt de en signifikant forøgelse af BDNF i træningsgruppen sammenlignet med kontrol.</p> <p><i>Immunologiske faktorer</i></p> <p>Hypoteser omkring de neuroimmunologiske faktorer bygger på tre studier. To interventionsstudier på personer med depression der viser at 3 måneders træning reducerer de immunologiske biomarkører hvilket er korreleret med reduktion i depressive symptomer (Rethorst et al, 2013; Lavebratt et al, 2017). Og et på personer uden psykisk sygdom der viser at aerobe træning er forbundet med en større reduktion i pro-inflammatoriske cytokiner sammenlignet med styrketræning.</p> <p><i>HPA-aksen</i></p>

			<p>Hypotesen HPA-aksen bygger på enkelte studier (flere på mus). Cortisol-niveauet er øget i personer med depression. To studier på personer med depression viser ingen klar sammenhæng mellem længerevarende træning og cortisol (Fountoulakis et al, 2008) og Krog et al, 2010 (cortisol.)</p> <p><i>Monoaminer</i></p> <p>Præsentation af monoamin-teorien, hvor det refereres at øgning af monoaminer i hjernen vil kunne reducere symptomer på depression. Hjernens serotonin-niveau øges efter træning, niveauet er i nogle regioner af hjernen øget i en uge (studie karakteristika uoplyst), et praktisk studie har vist øget noradrenalin i hjernen i forbindelse med træning.</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p><i>Self-efficacy og fysisk selvopfattelse</i></p> <p>Mekanismerne omkring self-efficacy og fysisk selvopfattelse bygger på konceptuel viden /teori samt studier gennemført på personer uden depression. Bl.a. fysisk aktivitet som en mulighed for coping med affektive tilstande og depressive symptomer (Craft, 2013).</p> <p><i>Adfærdsaktivering</i></p> <p>Konceptuel evidens for træning som et element i adfærdsaktivering. Der fremsættes en hypotese om at man kan sidestille træning med andre såkaldte "positive aktiviteter", som indgår i adfærdsaktivering.</p>
<p>Anderson and Shivakumar, 2013</p>	<p>At fremhæve kendte og nye mekanismer, der er årsag til at træning har en angst-dæmpende virkning.</p> <p>Oversigtsartikel uden nogen umiddelbart yderligere afgrænsning.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HPA-aksen</li> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> </ul> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angstsensitivitet</li> </ul>	<p><i>Oversigtsartiklen bygger primært på dyrestudier for de patofysiologiske/biologiske mekanismer mens der for de psykologiske trækkes på teoretisk viden. Der er således mest tale om hypotesegenererende viden fremfor hypotesetestende.</i></p> <p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>HPA-aksen</i></p> <p>To prækliniske studier (dyrestudier) har vist at træning medfører frigivelse af kortikotrophin-frigivelse faktor (CRF) fra hypothalamus og ACTH fra den forreste hypofyse (Salmon 2001; Droste et al., 2003).</p> <p>Der er sammenhæng mellem angst-symptomer og dysfunktion af HPA-aksen (studie karakteristika uoplyst). Der er sammenhæng mellem PTSD og lavere niveauer af cortisol og samtidig en øget stress-sensitivitet. Dyrestudier har vist at træning kan påvirke frigivelsen af stress-hormoner fra HPA-aksen.</p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>To dyrestudier har fundet at BDNF stiger som følge af fysisk aktivitet (rotter og mus på løbehjul). Desuden har et studie på dyr vist at fysisk aktivitet kan opregulere neurogenese i hippocampus.</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p><i>Angstsensitivitet</i></p> <p>Studier om tilvænnning, følsomhed og afledning bygger på konceptuel viden/teori samt studier gennemført på personer uden depression. Tre studier har vist at vist at en sammenhæng mellem kortvarig aerob fysisk træning og reduceret angstsensitivitet (Broman-Fulks and Storey, 2008; Smits et al., 2008; Ströhle et al., 2009).</p>

<p>Asmundson et al., 2013</p>	<p>Et review af litteratur omkring effekten af fysisk aktivitet på angst ved forskellige angstdelser, samt en gennemgang af mekanismer.</p>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Strukturelle ændringer i hjernen</li> <li>- HPA-aksen</li> </ul> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angstsensitivitet</li> <li>- Adfærdsaktivering</li> </ul> <p><b>Fysiologiske mekanismer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Søvn</li> </ul>	<p><b>Patofysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Strukturelle ændringer i hjernen</i></p> <p>Hypotese om at træning reducerer angstsymptomer ved at øge BDNF. Baseret på personer med panikangst reagerer bedre på eksponeringsterapi, hvis de har et højere BDNF-niveau. Et kontrolleret studie har vist nedsat BDNF i personer med panikangst sammenlignet med raske kontroller, hvor BDNF steg signifikant i personer med angst men ikke i raske kontroller efter en 30 minutters træningsintervention (Ströhle et al., 2010).</p> <p><i>HPA-aksen</i></p> <p>Hypotese om at træning virker angstreducerende ved at normalisere funktionen af HPA-aksen, der ses dysreguleret under kronisk stress. Baseret på reviews (studiekaraktaristika uoplyst).</p> <p><b>Psykologiske mekanismer</b></p> <p><i>Angstsensitivitet</i></p> <p>Hypotese om at træning reducerer angstsymptomer ved at reducere angstsensitivitet. Baseret på flere studier med en 2 ugers aerob træningsintervention med 6 sessioner i personer uden en angstlidelse.</p> <p>3 kontrollerede studier: personer med panikangst havde lavere angstsensitivitet ved administration af et angstinducerende stof efter en 30 minutters træningsintervention af høj-moderat intensitet end kontroller der havde hvilet i 30 minutter (Ströhle et al., 2005, Ströhle et al., 2009). Personer med panikangst havde lavere angstsensitivitet ved eksperimentelt provokeret angst efter en enkelt session med aerob træning ved moderat-høj intensitet end kontroller der trænede ved let intensitet (Esquivel et al., 2008).</p> <p><i>Adfærdsaktivering</i></p> <p>Hypotese om at træning kan virke på angstsymptomer gennem adfærdsaktivering. Baseret på at adfærdsaktivering har vist at adfærdsaktivering er effektiv ved behandling af PTSD (studiekaraktaristika uoplyst).</p> <p><b>Fysiologiske mekanismer</b></p> <p><i>Søvn</i></p> <p>Hypotese om at træning reducerer angstsymptomer ved at forbedre søvn. Baseret på flere reviews der har vist associationer mellem træning og søvn (studiekaraktaristika uoplyst).</p>