

KONSPEKT PRACY DOKTORSKEJ

Lek. Wieńczysław Kaźmierczak

Częstość występowania zaburzeń nastroju, nasilenia anhedonii i bezsenności w zależności od aktywności fizycznej mężczyzn

Praca na stopień

doktora nauk o zdrowiu

Opiekun naukowy: prof. dr hab. med. Krzysztof Klukowski

Opiekun pomocniczy: dr med. Piotr Wierziński

Warszawa 2019

SPIS TREŚCI

1. Wstęp

1.1. Zaburzenia afektywne

1.1.1. Epidemiologia zaburzeń afektywnych

1.1.2 Etiologia zaburzeń depresyjnych

1.2. Symptomatologia zaburzeń afektywnych

1.2.1. Objawy zespołów depresyjnych

1.2.2. Bezsenność szczególnym objawem depresji

1.2.3 . Anhedonia - trudny do oceny i leczenia objaw depresji

2. Aktywność fizyczna

2.1. Problematyka ogólna aktywności fizycznej

2.2 Społeczne aspekty wysiłku fizycznego

2.3. Neurobiologiczne aspekty wysiłku fizycznego

2.4. Depresja a aktywność fizyczna

3. Problematyka badań i metodologia

1. Założenia i cel pracy

2. Materiał i metody

4. Wybrane wyniki badań pilotażowych

4.1. Wyniki badań

4.2.. Podsumowanie

5. Piśmiennictwo

1. Wstęp

1.1. Zaburzenia afektywne

1.1.1. Epidemiologia zaburzeń afektywnych

Na przestrzeni kilkunastu lat obserwuje się stały wzrost zachorowalności na choroby afektywne na całym świecie. Zaburzenia depresyjne, które odróżnia się od wahań nastrojów czy depresyjnych odpowiedzi na przykre wydarzenia życiowe, dotyczą według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO), ok. 350 mln osób na świecie. W Polsce liczbę chorych szacuje się na 1,2-1,5 mln osób. W 2011 roku depresja stanowiła czwarty najpoważniejszy problem zdrowotny na świecie. Jednak WHO przewiduje, iż w 2020 roku depresja będzie drugą, po niewydolności krążenia, najczęściej diagnozowaną chorobą, a w 2030 roku wysunie się na prowadzenie, obejmując 6,4% wszystkich zachorowań. Za nią znajdą się takie schorzenia jak zawał mięśnia sercowego, skutki wypadków drogowych, choroby sercowo-naczyniowe oraz przewlekła choroba obturacyjna płuc [1,2,3].

Liczne badania wskazują, iż globalnie chorobowość roczna na depresję wynosi 6-12%. Według autorów piątej edycji Klasyfikacji Chorób i Zaburzeń Psychotycznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V) w ciągu roku rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych w USA wynosi około 7%. Należy jednak zwrócić uwagę na czynniki, różnicujące częstość występowania depresji u mieszkańców Stanów Zjednoczonych, do których należą: odmienność kulturowa i etniczna, długość pobytu w Stanach oraz średnie roczne dochody. Największy odsetek depresji mają Amerykanie latynoskiego pochodzenia. Większe ryzyko zachorowania na depresję oraz cięższy i dłuższy jej przebieg w porównaniu z osobami białymi, charakteryzuje Afroamerykanów, a wśród nich tych pochodzących z Karaibów. Natomiast u Amerykanów azjatyckiego pochodzenia częstość depresji utrzymuje się na poziomie 4,5-11,3% [4,5,6].

Najczęściej początek choroby dotyka osoby w wieku od 24 do 35 lat, choć badania przeprowadzone w tym zakresie prezentują różniące się od siebie wyniki. W badaniu Collaborative Depression Study (CDS) średni wiek zachorowania ustalono na 29,6 lat. Badanie Epidemiologic Catchment Area (ECA) określiło wiek zachorowania na 27,4, czyli o 2 lata wcześniej. Jeszcze niższy wiek wystąpienia choroby ustaliły badania National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), w wyniku których podano, iż jest to 26. rok życia. Około 25% pacjentów doświadczy w swoim życiu więcej niż 3 epizodów depresji, a 50 % chorych swój pierwszy epizod depresyjny przeżyje w wieku 20-50 lat [16-22].

Przypuszcza się, że częstość występowania depresji jest dużo wyższa niż podają oficjalne dane statystyczne. Dzieje się tak, ponieważ duża grupa pacjentów prezentuje inne niż klasyczne objawy depresji i trudno jest ich od razu zdiagnozować według określonych kryteriów obowiązujących na świecie klasyfikacji. U tych osób najczęściej na pierwszy plan wysuwają się objawy somatyczne, lęk albo zaburzenia snu (bezsenność). Pacjenci skarżą się na bóle zamostkowe, przewlekłe zaparcia lub biegunki, zespół niespokojnych nóg, przewlekłe bóle głowy, bóle mięśniowe i stawowe, uczucie ciągłego zmęczenia. Dodatkowo w praktyce często chorobie tej towarzyszy nadużywanie substancji psychoaktywnych i zaburzenia osobowości [33].

1.1.2. Etiologia zaburzeń depresyjnych

Rola czynników genetycznych

Badania bliźniąt pokazują, że odziedziczalność choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) wynosi 80-90%, natomiast choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) mieści się w granicach 33-44%. W populacji ogólnej w Europie zachorowalność na ChAD szacuje się na 1%, natomiast w przypadku ChAJ sięga ona 17%. Porównanie danych z badań populacji ogólnej i badań nad bliźniętami skłania do postawienia wniosku, iż udział podłoża genetycznego w wystąpieniu chorób jest istotny [44].

Podkreślić należy, że mechanizm dziedziczenia zaburzeń afektywnych nie jest do końca określony. Jednakże badacze zajmujący się tym zagadnieniem skłaniają się ku modelowi wielogenowemu, oznaczającemu współdziałanie wielu genów, które wchodzą jednocześnie w interakcję ze środowiskowymi czynnikami ryzyka. Obecnie prowadzone są badania w kierunku wyznaczenia genów, które są odpowiedzialne za występowanie konkretnych podgrup objawów klinicznych, charakterystycznych dla danej choroby afektywnej. W kręgu zainteresowań badaczy są przede wszystkim geny odpowiedzialne za funkcjonowanie układów serotonergicznego, noradrenergicznego oraz dopaminergicznego, geny odpowiadające za funkcjonowanie określonych transporterów katecholamin i geny związane z funkcjonowaniem osi przysadkowo-podwzgórzowo-nadnerczowej, geny związane z przekazywaniem sygnału wewnątrzkomórkowego, geny związane z plastycznością neuronalną, migracja neuronów oraz synaptogenezą. Ponadto bada się również genetykę układów GABA-ergicznego i glutamatergicznego.

W kręgu zainteresowań badaczy, zajmujących się analizą czynników genetycznych leżących u podstaw predyspozycji do wystąpienia określonych zaburzeń afektywnych, znajduje

się polimorfizm pojedynczego nukleotydu (Single Nucleotide Polymorphism, SNP). Jest to zjawisko zmienności sekwencji DNA, które polega na zmianie pojedynczego nukleotydu (dwupierścieniowej puryny - adeniny lub guaniny, jednopierścieniowej pirymidyny – cytozyny lub tyminy) na inny pojedynczy nukleotyd. Polimorfizm odpowiada za 90% zmienności genetycznej w genomie. Podkreślić należy, iż aby zmiana DNA była uznana za polimorfizm częstość jej występowania w populacji musi być minimum równa 1%. Stąd ważna jest liczebność populacji, na której prowadzone są badania. Mała grupa badanych obciążona jest ryzykiem otrzymania wyników fałszywie pozytywnych [48].

Badania genów odpowiedzialnych za funkcjonowanie układu serotonergicznego koncentrują się głównie na związku genów kodujących transporter serotoninowy, receptory układu serotonergicznego 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT1B oraz hydroksylazę tryptofanu.

Neurobiologia depresji

Za poszczególne objawy obserwowane w zaburzeniach afektywnych odpowiedzialne są różne części mózgu takie jak kora przedczołowa, hipokamp, jądro półleżące, podwzgórze, prążkowie czy jądra podstawy. Komunikacja pomiędzy wymienionymi strukturami mózgu następuje za pomocą neuroprzekaźników: serotoniny (5-HT), noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA). Zastosowanie farmakoterapii normalizującej poziom neuroprzekaźników w mózgu m.in. leków klasy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny czy blokujących transportery noradrenaliny, wywołuje poprawę funkcjonowania pacjentów cierpiących na zaburzenia depresyjne. Stąd też wniosek badaczy dotyczący neurochemicznych podstaw chorób afektywnych i sformułowania monoaminergicznych koncepcji ich patogenezy.

Układ serotonergiczny ma wpływ na regulację nastroju, snu, apetytu, temperatury oraz libido. Wpływają również na funkcjonowanie osi podwzgórzowo- przysadkowo – nadnerczowej. Swoją aktywność układ serotonergiczny reguluje za pomocą licznych receptorów postsynaptycznych oraz autoreceptorów [35].

Układ noradrenergiczny odpowiedzialny jest za funkcjonowanie osi stresu. Bierze także udział w reakcjach lękowych, wpływa na napęd, emocje oraz motywację. W korze przedczołowej wzrost poziomu noradrenaliny powoduje również wzrost stężenia dopaminy i działa aktywizująco i przeciwdepresyjnie [36,37].

Układ dopaminergiczny biegnący od okolicy brzusznej nakrywki do jądra dwuznacznego oraz kory mózgowej jest kluczowy ze względu na swoją modulacyjną rolę w wykonywaniu zadań ukierunkowanych na cel oraz zachowaniach popędowych [38]. Spadek aktywności

dopaminergicznej w szlakach mezolimbicznym i mezkortykałnym skutkuje spadkiem funkcji poznawczych, motorycznych oraz wpływa na poczucie szczęścia i przyjemności [36,37].

Podstawowym neuroprzebieżnikiem pobudzającym ludzki mózg jest glutaminian. Aż 60% neuronów w OUN, w tym wszystkie korowe neurony piramidowe i neurony wzgórza, opierają na nim swoje działanie. Natomiast 40% wszystkich połączeń synaptycznych w mózgu tworzą zakończenia neuronów glutamanergicznych. W przypadku choroby depresyjnej jednobiegunowej jak i dwubiegunowej stwierdza się zmniejszenie ekspresji podjednostki NR1 receptora dla glutaminianu – NMDA [39]. Badania na zwierzętach wykazały, iż pozbawienie genu dla podjednostki NR2A receptora NMDA wpływa na obniżenie poziomu lęku i poprawę w zakresie objawów depresyjnych [40].

Rola czynników środowiskowych i społecznych w etiologii depresji

Depresja jest jedną z najbardziej inwalidyzujących chorób. Powszechnie wiadomo również, iż w patogenezie zaburzeń afektywnych rolę odgrywają zarówno czynniki neurobiologiczne, genetyczne, jak i środowiskowe. Przeprowadzona przez Sulliva metaanaliza 5 badań wykazała jednak, iż udział czynników genetycznych w pojawieniu się ChAJ wynosi 37%, co oznacza ich umiarkowany wpływ. Okazało się także, iż na powstanie zaburzenia bardzo mały wpływ mają powszechne czynniki środowiskowe. Znaczącą rolę w etiologii zaburzeń afektywnych odgrywają natomiast indywidualne czynniki środowiskowe, gdyż wkład wynosi aż 63% [77].

Okolo 50% pierwszych w życiu epizodów depresji poprzedza wystąpienie wydarzeń życiowych negatywnie odczuwanych i interpretowanych przez pacjentów. Opracowane przez naukowców listy traumatyzujących zdarzeń są zazwyczaj obszerne, należy jednak pamiętać, by rozpatrywać je w odniesieniu do indywidualnej sytuacji pacjenta, na tle cech jego osobowości i doświadczeń życiowych.

Do innych czynników predysponujących do wystąpienia epizodu depresyjnego wymienia się także przewlekłe choroby somatyczne, w tym cukrzycę, stwardnienie rozsiane, choroby nowotworowe, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, otyłość, padaczka, nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych [79].

Również wydarzenia pozytywne, które często wiążą się z odniesieniem sukcesu przy jednoczesnym obciążeniu stresowym związanym z nową sytuacją, mogą wpływać na pojawienie się objawów depresyjnych. Do takich wydarzeń można zaliczyć awans w pracy i związane z nim obawy o swoje umiejętności i możliwości wywiązania się z innych niż dotychczasowe

obowiązków czy dostosowanie się do nowych warunków po zmianie miejsca zamieszkania [78].

Problematykę stresu jako przyczyny wystąpienia zaburzeń depresyjnych można rozpatrywać zarówno w kategorii wymienionych już jednorazowych sytuacji wywołujących napięcie oraz nieprzyjemne stany emocjonalne, jak również w aspekcie sytuacji permanentnej, oddziałującej na osobę przez długi okres czasu. Dowiedziono, że przewlekłe sytuacje stresowe nie tylko wpływają na stan emocjonalny pacjentów, ale też powodują zmiany w neurochemii mózgu. Ponadto przewlekły stres wpływa na spadek poziomu serotoniny, zmiany gęstości receptorów układu serotonergicznego, zwiększenie poziomu glutamianu, oraz obniżenie stężenia BDNF (brain derived neurotrophic factor). Wspomnieć należy, iż to właśnie geny kodujące BDNF są genami kandydującymi dla wyjaśnienia etiologii depresji.

1.2. Symptomatologia zaburzeń afektywnych

Choroby afektywne stanowią grupę zaburzeń o endogennej etiologii. Zmiany biochemiczne w mózgu warunkowane genetycznie w połączeniu z działającymi czynnikami środowiskowymi, prowadzą do rozwoju choroby i nasilenia jej objawów.

1.2.1. Objawy zespołów depresyjnych

Klasyfikacja chorób i zaburzeń psychotycznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM – V) dla określenia depresji używa terminu „duża depresja” (major depression disorder). Jej odpowiednikiem w 10 wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD – 10) jest określenie „epizod depresyjny” (depressive episode). Oba te terminy służą do opisywania zaburzeń depresyjnych typu endogennego, w których większość lub wszystkie objawy występują w takim nasileniu, iż są zauważalne przez chorego i jego otoczenie, a ich ocena kliniczna nie sprawia większych trudności specjalistom.

Objawy te można podzielić na dwie kategorie. Pierwszą z nich stanowią objawy i cechy podstawowe, nazywane również osiowymi czy pierwotnymi, które determinują charakterystyczny kliniczny obraz depresji typu endogennego. Druga kategoria obejmuje natomiast objawy nieswoiste, czasem nazywane również wtórnymi, które występują także w innych zespołach depresyjnych.

Do podstawowych objawów depresji zalicza się obniżenie podstawowego nastroju, osłabienie tempa procesów psychicznych i ruchu (obniżenie napędu psychoruchowego) oraz zaburzenia rytmów biologicznych [78].

Zaburzeniu ulega także rytm snu i czuwania. Pacjent skarży się na zmniejszenie ilości snu nocnego oraz jego spłylenie. Często budzi się w nocy i wybudza się wczesnie rano. Czasem zdarza się, szczególnie u pacjentów z ChAD, iż sen nocny nie ulega szczególnym zaburzeniom, ale pojawia się jednocześnie zwiększona potrzeba snu (hipersomnia). Pacjenci dłużej śpią w nocy, a mimo tego są senni w ciągu dnia. Hipersomnia często współwystępuje z zahamowaniem ruchowym. Zaburzenia rytmu okołodobowego wpływają na samopoczucie chorych w ciągu dnia. Najgorzej pacjenci czują się w godzinach porannych, kiedy to objawy choroby się zaostrzają. Ich stan poprawia się w ciągu dnia aż do wieczora, kiedy to czują się najlepiej.

W przypadku depresji prostej objawy występują w klasycznej postaci z typowym stopniem nasilenia. Na pierwszy plan wysuwa się obniżenie nastroju z uczuciem smutku i zniechęcenia do życia. Chory zgłasza też objawy somatyczne oraz problemy ze snem. W sferze psychomotorycznej zauważa niezbyt nasilone zahamowanie, choć jego aktywność wymagająca złożonego działania jest obniżona. Lęk u tych pacjentów jest na niskim poziomie. Pojawiają się jednak u nich myśli i próby samobójcze.

1.2.2. Bezsenna noc – szczególnym objawem depresji

Lekarze psychiatrzy obserwują, że wielu pacjentów chorych na depresję, zgłasza problem bezsenności, który jest objawem tak mocno inwalidyzującym ich funkcjonowanie, iż poszukują oni pomocy u specjalistów. Ponad 75% pacjentów depresyjnych skarżących się na bezsenną noc, wskazuje, iż mają problemy z zaśnięciem, fragmentacją i spłyleniem snu oraz, że zbyt szybko się wybudzają. Taki sen nie daje wypoczynku, upośledza funkcjonowanie w ciągu dnia, gdyż pacjenci czują się wyczerpani i zmęczeni. Warto zauważyć, iż 5-10% pacjentów depresyjnych cierpi na hipersomnię, która świadczy o atypowości depresji i jest silnym predyktorem zaburzenia dwubiegowego [99].

W obszarze leczenia depresji, oprócz zastosowania farmakoterapii, pojawił się również pomysł, by stan pacjentów, u których obserwuje się zmianę rytmu wydzielania melatoniny i obniżenie nocnego szczytu jej wydzielania, poprawić poprzez regulację rytmów okołodobowych. Swoista „chronoterapia” mogłaby polegać m.in. na zmianie codziennego rytmu dnia, poprawie higieny snu, wprowadzeniu regularnego wysiłku fizycznego oraz terapii behawioralnej utrwalającej pozytywne zmiany w codziennym funkcjonowaniu. Dodatkowo wprowadzić można fototerapię, która korzystnie wpływa na zaburzenia depresyjne o niewielkim natężeniu. Pokreślić należy, że samo podawanie melatoniny w przypadku dużej depresji okazało się być nieskuteczne [111].

Bezsenna jest jednym z najczęstszych objawów rezydualnych depresji, występującym pomiędzy kolejnymi epizodami choroby aż u 39 % przypadków [112]. U pacjentów z objawami rezydualnymi, które są istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu depresji, kolejne nawroty choroby pojawiają się 3 razy szybciej w porównaniu z pacjentami, którzy osiągnęli pełną remisję [113]. Również ryzyko nawrotu choroby jest większe, gdy u pacjenta nadal występują zaburzenia snu. Pacjenci z zaburzeniami snu gorzej reagują na terapię psychologiczną, jej efektywność jest dużo mniejsza [114,115].

1.2.3. Anhedonia – trudny do oceny i leczenia objaw

Anhedonia to istotny objaw kliniczny będący osiowym objawem depresji. Termin ten został wprowadzony przez Theodule-Armand Ribota, francuskiego psychologa i filozofa w 1896 roku. Definiuje się go jako obniżoną zdolność lub brak zdolności do odczuwania przyjemności. Odczuwanie przyjemności obejmuje głównie wymiar zmysłowy, cielesny oraz emocjonalny. Niekiedy pacjenci wyrażają się o anhedonii jako o braku odczuwania przyjemności. Anhedonia jest więc rodzajem emocjonalnego „wypłycenia” lub „znieczulenia”. Problemom z empatią towarzyszą problemy z odczuwaniem jakichkolwiek emocji zarówno pozytywnych jak i negatywnych, choć w przypadku tych pozytywnych jest to najbardziej zauważalne. Anhedonia jest jednym z osiowych objawów depresji i wtedy nazywamy ją anhedonią pierwotną. Może być również powikłaniem leczenia przeciwdepresyjnego i wtedy jest to anhedonia wtórna. Opisuje się w literaturze, że długofalowe stosowanie leków z grupy SSRI jak i SNRI może powodować anhedonię wtórną widoczną po okresie poprawy w remisji choroby. Anhedonia pierwotna jak i wtórna może być leczona. Należy pomyśleć w tym przypadku o zmianie leczenia farmakologicznego na leki o innym profilu receptorowym. W praktyce klinicznej do oceny nasilenia anhedonii używa się skali SHAPS - Snaith-Hamilton Pleasure Scale. Jest to narzędzie przeznaczone do oceny odczuwania przyjemności które ocenia pacjent w ciągu ostatnich kilku dni. Skala jest 14 itemowa [116, 117].

2. Aktywność fizyczna

2.1. Problematyka ogólna aktywności fizycznej.

Aktywność fizyczna to integralna część życia każdego człowieka, niezbędna w procesie kształtowania się dziecka, potem młodego człowieka i utrzymania jego dobrego samopoczucia w dalszych etapach życia. Jest bardzo ważnym warunkiem zdrowego stylu życia. Przez aktywność fizyczną można rozumieć wszelką aktywność ruchową która podejmowana jest celem poprawy swojej wydolności i ogólnej sprawności fizycznej. Sprzyja to poprawie samo-

poczucia fizycznego jak i psychicznego i przyczynia się do zapobiegania chorób uważanych za cywilizacyjne. Aktywność fizyczna jest więc niezbędnym elementem wpływającym na zdrowie i dobre samopoczucie zarówno fizyczne jak i psychiczne człowieka [119].

Aktywność fizyczna może przybierać różne formy od normalnych codziennych aktywności wykonywanych w środowisku domowym, zawodowym po ćwiczenia fizyczne. W przypadku profesjonalnego podejścia do sportu i aktywności fizycznej staje się ona pracą i źródłem utrzymania dla osoby podejmującej taką aktywność. Aktywność fizyczna to także podstawowy czynnik utrzymujący zdrowie danego człowieka i sprzyjający jego poprawie, a także istotny czynnik mający wpływ na zapobieganie wielu niekorzystnym chorobom, określanym jako choroby cywilizacyjne np. otyłość, choroba niedokrwienna serca, choroba zwyrodnieniowa stawów, osteoporoza czy cukrzyca typu II [120,121,122,123,124].

Terminem związanym z aktywnością fizyczną jest sprawność fizyczna. Sprawność fizyczna lub sprawność motoryczna jest determinowana aktywnością fizyczną. Jest to dość obiektywny marker aktywności fizycznej danej osoby. Zależy ona przede wszystkim od uwarunkowań wrodzonych związanych z płcią, budową ciała w tym aparatu ruchowego i mięśniowego. Na sprawność fizyczną ma wpływ również stan zdrowia somatycznego oraz psychicznego. To wszystko wydaje się modyfikować prowadzony styl życia [125].

Światowa organizacja Zdrowia (WHO - World Health Organisation) definiuje natomiast sprawność fizyczną jako zdolność do efektywnego wykonywania pracy mięśniowej. Autorytety nauk o wychowaniu fizycznym podkreślają, że sprawność fizyczna to pojęcie kontrowersyjne [126]. Uważa się często, że sprawna fizycznie osoba jest zdolna do wykonywania pracy fizycznej. Pojęcie sprawności fizycznej definiują także Wolański i Petritzka - "stosunek energii wydatkowanej przez organizm do pobranej w postaci pożywienia i tlenu". Sprawność rozumiana jest także jako zdolność dostatecznego przystosowania się do otoczenia co wymaga jak najmniejszych strat energii, czyli wydłużenia swej użyteczności" [127]. Sprawność fizyczną warunkują zatem podstawowe cechy motoryczne takie jak siła, wytrzymałość, szybkość. Duże znaczenie odgrywa również koordynacja wzrokowo - ruchowa [128].

Siła, wytrzymałość czy szybkość uwarunkowane są możliwościami kondycyjnymi i wydolnościowymi podczas gdy koordynacja wynika przede wszystkim z możliwości ośrodkowego układu nerwowego i zdolności do przetwarzania odpowiedniej ilości informacji napływających z receptorów rozmieszczonych w układzie ruchowym i mięśniowym. W odniesieniu do wydolności fizycznej warto podkreślić, że jest to zdolność organizmu do wykonywania pracy fizycznej, długotrwałej, bez większych zmian w organizmie, które powodowałyby narastanie

procesu zmęczenia [129]. Wydolność fizyczna to zdolność organizmu do wykonywania maksymalnych wysiłków z jednoczesnym posiadaniem sprawnych mechanizmów fizjologicznych umożliwiających adaptowanie się do długotrwałego wysiłku i powodujących szybki powrót do stanu wyjściowego w czasie wypoczynku [126]. Na aktywność fizyczną należy zatem spojrzeć jak na złożony proces obejmujący wiele aspektów funkcjonowania człowieka. Oprócz wpływu na poprawę zdrowia somatycznego ma ona znaczny wpływ na zdrowie psychiczne i w niektórych zaburzeniach psychicznych może odgrywać korzystną rolę.

Metody pomiaru aktywności fizycznej.

W świetle danych literaturowych wyróżnia się cztery składowe aktywności fizycznej, które winny być uwzględniane przy pomiarach jej poziomu. Są to: rodzaj aktywności, czas trwania wyrażony w jednostkach czasu oraz intensywność wysiłku. Aktywność fizyczna i związany z nią wydatek energetyczny wchodzi w skład całodobowego wydatku energetycznego organizmu człowieka. Przy czym dla wielkości wydatkowanej podczas wysiłku fizycznego energii ważne są także okoliczności i motywy jego realizacji. Przykładowo są to warunki atmosferyczne i środowiskowe, a także nastawienie emocjonalne ćwiczących osób (Kozłowski i wsp. 1999, Haskell et. al., 2007).

Z uwagi na znaczenie aktywności fizycznej w profilaktyce niezakaźnych chorób przewlekłych, od wielu lat prowadzone są liczne badania populacyjne, z wykorzystaniem zróżnicowanych metod pomiarowych. Jednak ich wiarygodność pomiarowa budzi liczne kontrowersje [Plewa 2011]. Biorąc pod uwagę zależność między dokładnością a łatwością wykonywania pomiarów aktywności fizycznej, na pierwszym miejscu znajduje się kalorymetria bezpośrednia, zaś w dalszej kolejności metoda podwójnie znakowanej wody, kalorymetria pośrednia, pomiary tętna oraz kwestionariusze [Ekelund 2004].

2.2. Społeczne aspekty wysiłku fizycznego.

Niewystarczająca aktywność fizyczna w społeczeństwie związana jest z pogorszeniem jego wskaźników zdrowotnych i zwiększa koszty opieki medycznej. Podkreślić należy, że związana jest z prawie 1.9 mln przedwczesnych śmierci wśród mieszkańców Ziemi. Ponadto aktywność fizyczna istotnie wpływa na zdrowie psychiczne człowieka. W dużym badaniu obejmującym grupę 16 tysięcy osób wykazano, że osoby cechujące się większą aktywnością Sądzi się, że wzrost zachorowalności na choroby cywilizacyjne jest wynikiem małej aktywności fizycznej. Mała aktywność fizyczna to również większe koszty opieki zdrowotnej związane z chorobami cywilizacyjnymi. Pacjent z nadwagą lub otyłością wymaga około 44%

większych nakładów związanych z jego opieką zdrowotną niż osoba z masą ciała w granicach normy [138].

Liczne doniesienia naukowe pokazują, że tak zwany siedzący tryb życia może być przyczyną 9-16 % przedwczesnych zgonów. W Europie nawet do 60% populacji prowadzi siedzący tryb życia. Dane Amerykańskie istotnie wskazują, że zwiększenie aktywności powoduje obniżenie wskaźnika przedwczesnych zgonów z powodu chorób cywilizacyjnych [139].

Wraz z wiekiem aktywność fizyczna się obniża. Niepokojącym zjawiskiem jest również obniżanie się aktywności osób starszych. Malejąca sprawność wraz z wiekiem uważana jest za ważny czynnik zwiększający ryzyko śmierci, obok nadciśnienia, palenia tytoniu czy hipercholesterolemii. Podkreślenia wymaga fakt, że sprawność fizyczna obniża się wraz z wiekiem we wszystkich populacjach. W USA obserwuje się natomiast, że stopień ograniczania sprawności nie jest wszędzie taki sam. Wykazano bowiem, że ok. 40 % mężczyzn w wieku 25 lat jest w stanie wykonać odpowiednią dla swojego wieku aktywność fizyczną, o tyle dla 50 letnich mężczyzn odsetek ten spada do 20 % a dla 80 letnich wynosi 10 %.

W przypadku Polski sprawność fizyczna w odniesieniu do poszczególnych grup wiekowych istotnie ulega zmniejszeniu w populacji osób starszych, a w przypadku populacji wiejskich jest zdecydowanie gorsza niż w miejskich. Niezbędnym wydaje się zatem monitorowanie aktywności fizycznej w różnych populacjach. Jest to o tyle ważne, jeśli zwróci się uwagę na liczne obserwacje wskazujące na to iż aktywność fizyczna koreluje z ryzykiem przedwczesnej śmierci. Im mniejsza aktywność fizyczna tym większe ryzyko śmierci. Oczywiście na ryzyko przedwczesnego zgonu ma wpływ szereg czynników niemodyfikowalnych, ale w zakresie czynników modyfikowalnych aktywność fizyczna odgrywa kluczową rolę. W Narodowym Programie Zdrowia w latach 2007 - 2015 jednym z celów operacyjnych było zwiększenie poziomu aktywności fizycznej. W najbliższych latach również ten cel ma zostać utrzymany. Zwiększenie aktywności fizycznej i zachęcanie do wszelkiej aktywności niesie ze sobą relatywnie niskie koszty a istotnie wpływa na kondycję zdrowotną społeczeństwa.

Należy podkreślić, że na aktywność fizyczną ma wpływ wiek, płeć, wykształcenie, zawód wykonywany przez daną osobę oraz dochody danej osoby [140, 141, 142, 143, 144,145].

Osoby o wyższym statusie ekonomicznym prezentują zwykle większą aktywność fizyczną w czasie wolnym niż osoby o niższym statusie socjoekonomicznym co uwarunkowane może być rodzajem pracy który wykonują. Osoby o wyższych dochodach mają w codziennej pracy

niedobór aktywności, wiąże się ona z siedzącym trybem życia i poprzez aktywność fizyczną w czasie wolnym kompensują sobie niedobór ruchu. Odwrotnie u osób, których praca wiąże się z aktywnością fizyczną. One zwykle wykazują mniejszą potrzebę ruchu. O aktywności fizycznej decyduje również świadomość danej osoby o prozdrowotnej roli jaką odgrywa ruch. Nie do podważenia jest również aspekt ekonomiczny. Możliwości finansowe idą w parze z możliwościami podejmowania niektórych form aktywności które wiążą się z inwestycją finansową jaką należy ponieść by móc uprawiać określony sport.

Dobrym narzędziem do oceny aktywności fizycznej jest Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (International Physical Activity Questionnaires - IPAQ), który dość dobrze ocenia aktywność fizyczną danej osoby [Biernat E., Stupnicki R., Gajewski K.A. 2007]. Amerykańska Akademia Medycyny Sportu (American College of Sports Medicine, ACSM) podaje w swoich zaleceniach, że wysoka intensywność wysiłku fizycznego powinno się podejmować przez co najmniej 20 minut 3 x w tygodniu. Umiarkowana intensywność wysiłku to co najmniej 5 razy w tygodniu przez 30 minut dziennie. Taka intensywność wysiłku wtedy ma wyraźne prozdrowotne oddziaływanie.

Istotnych informacji dotyczących aktywności społecznej w konkretnych populacjach dostarcza badanie Puciato i współpracowników o uwarunkowaniach aktywności fizycznej mieszkańców Katowic [146].

Podkreślenia wymaga fakt, że nie każda aktywność fizyczna może nieść pozytywne efekty zdrowotne. W prospektywnym badaniu Norfolk wykazano istotnie statystyczny spadek ryzyka zgonu i wystąpienia chorób układu krążenia u osób, które są aktywnie fizycznie w pracy [26] natomiast w innych badaniach wykazano odwrotną korelację między aktywnością fizyczną związaną z pracą a śmiertelnością z przyczyn sercowo – naczyniowych [157, 158].

Należy również zwrócić uwagę na problem aktywności fizycznej i otyłości. Gutierrez-Fisac i wsp. wykazali, że aktywność fizyczna w pracy nie jest związana z otyłością, natomiast Fung i wsp. Stwierdzili, że jest związek między aktywnością fizyczną wykonywaną w czasie wolnym od pracy a otyłością u tych osób [159, 160].

W badaniu opublikowanym przez Ruzic i wsp. stwierdzono, że wzrost aktywności fizycznej w pracy nie jest związany z poprawą wydolności i ogólnej sprawności ponieważ jest to wysiłek o często nieadekwatnej, nienależytej aktywności i czasie trwania aby wywołać pozytywne zmiany w organizmie. Istnieje natomiast korelacja między aktywnością fizyczną w czasie wolnym od pracy a ogólną sprawnością fizyczną [161, 162].

2.3. Neurobiologiczne aspekty wysiłku fizycznego

Obecnie nikt już nie kwestionuje wysiłku fizycznego jako istotnego czynnika mającego wpływ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Wysiłek fizyczny odpowiada bowiem za szereg zmian w zakresie metabolizmu i funkcjonowania układów neuroprzekazników. Jednym z istotnych zmian jakie zachodzą pod wpływem wysiłku fizycznego to zwiększenie poziomu BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Rozpoczyna się on kilka godzin po rozpoczęciu aktywności fizycznej i może trwać do 7 dni po zakończeniu cyklu ćwiczeń. Wzrost poziomu BDNF w wyniku aktywności fizycznej może również wpływać na poprawę plastyczności mózgu szczególnie w obszarach okołohipokampowych i samym hipokampie. To przekłada się między innymi na poprawę funkcji poznawczych szczególnie pamięci epizodycznej u osób starszych co wykazano w licznych badaniach [168].

Pod wpływem regularnej aktywności fizycznej, od lekkiej po umiarkowaną obserwuje się również zmniejszenie stężenia prozapalnych cytokin, takich jak wspomniana wyżej IL-6, TNF-alfa. Maleje również poziom białka C-reaktywnego. Zmniejszenie liczby cytokin prozapalnych poprawia funkcjonowanie bowiem układu neuroprzekazników odpowiedzialnych za regulację nastroju, głównie serotoniny, noradrenaliny czy dopaminy. Jest to bowiem zgodne z teorią zapalną depresji znaną od wielu lat, która wciąż ewoluuje [180].

Łącząc rolę neuroprzekazników w regulację wysiłku jak i nastroju oraz lęku należy zatem zwrócić uwagę na jeden z kluczowych aspektów - farmakoterapię psychiatryczną. Leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy to podstawowe środki stosowane w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Mają one również wpływ na proces wykonania w sporcie ponieważ mogą wpływać na proces zmęczenia i regulują w pewien sposób również aspekt motywacyjny wykonywanych czynności fizycznych. Wciąż jednak brak jest jednoznacznych i precyzyjnych badań na temat roli tych leków w wysiłku fizycznym. Najwięcej badań wydają się mieć środki działające dopaminergicznie [196].

2.4. Depresja a aktywność fizyczna

Wysiłek aerobowy oraz trening anaerobowy wpływają korzystnie na poprawę nastroju oraz redukują istotnie lęk. Uważa się, że poziom lęku istotnie się obniża w miarę czasu trwania wysiłku fizycznego. Im bardziej intensywny trening tym większa redukcja lęku. Ta zależność między wysiłkiem a nastrojem nie jest już tak oczywista jeśli rzecz dotyczy sportu

wyczynowego. Sport wyczynowy cechuje się bowiem tak dużą intensywnością, że zmiany biochemiczne jakie zachodzą w wyniku bardzo intensywnego wysiłku nie mają pozytywnego wpływu na funkcjonowanie OUN. Jest szereg doniesień pokazujących rolę wysiłku w terapii zaburzeń psychicznych, szczególnie depresji. Carta i wsp. (2008) opublikowali wyniki badań w grupie kobiet w wieku 40-60 lat leczonych z powodu depresji u których stosowano dodatkowo ćwiczenia fizyczne. Pacjentki podzielono na 2 grupy, z tym, że jedna grupa miała dodatkowe zlecone ćwiczenia fizyczne. Po 32 tygodniach pacjentki które dodatkowo uprawiały sport cechowały się lepszą poprawą stanu zdrowia w porównaniu do grupy która nie uprawiała sportu [198].

Rimer i wsp. (2012) w metaanalizie 28 badań na grupie 1101 pacjentów z depresją którzy uprawiali aktywność fizyczną wykazali, że wysiłek fizyczny miał pozytywny wpływ na przebieg zaburzeń depresyjnych. Jednak tylko 4 z tych badań posiadały istotną moc statystyczną. U 373 pacjentów wykazano pozytywny efekt długoterminowy. Psychoterapia poznawczo-behawioralna była bardziej efektywna od wysiłku fizycznego stosowanego u pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę na dość krótki okres badania oraz niewielkie nasilenie aktywności fizycznej w tym przypadku [199].

W 1999 roku Blumenthal i wsp. opublikowali 16 - tygodniowe, kontrolowane badania oceniające skuteczność leku przeciwdepresyjnego sertraliny i wysiłku fizycznego u pacjentów w starszym wieku cierpiących na depresję. Lek jak i wysiłek fizyczny był podobnie skuteczny, ale działanie leku pojawiło się szybciej. Pacjenci, którzy nie otrzymywali leku mieli większe ryzyko nawrotu kolejnego epizodu [200, 201].

Analizując powyższe badania należy podkreślić zatem, że aktywność fizyczna, czy uprawianie sportu na poziomie rekreacyjnym ma wymierne korzyści w leczeniu depresji i zapobieganiu nawrotom. Nie dotyczy to jednak sportu wyczynowego, w którym nadmierne obciążenie treningiem, lęk i presja nie są czynnikami chroniącymi przed depresją.

3. Problematyka badań i metodologia

3.1. Założenia i cele pracy

W literaturze nie ma dużej liczby badań pokazujących zależności między depresją, anhedonią, zaburzeniami snu a aktywnością fizyczną. Większość publikacji z tego zakresu to pozycje zagraniczne, w tym również z zakresu klinicznych aspektów psychiatrii sportowej.

Istotna wydaje się promocja zachowań prozdrowotnych i profilaktyka, a zwrócenie uwagi na odpowiednią aktywność fizyczną pacjentów może istotnie wpłynąć na poprawę stanu zdrowia zarówno somatycznego jak i psychicznego.

Głównym celem poznawczym badań podjętych w pracy jest ocena wpływu zróżnicowanego poziomu aktywności fizycznej na występowanie depresyjnych zaburzeń nastroju oraz nasilenia anhedonii i bezsenności.

Rozwiązując cel główny sformułowano następujące pytania badawcze:

1. Jak przedstawia się poziom aktywności fizycznej u pacjentów ambulatoryjnych Poradni Psychologiczno-Psychiatrycznej podlegających konwencjonalnej terapii przeciwdepresyjnej?
2. Czy zróżnicowany poziom aktywności fizycznej (niewystarczający, dostateczny, wysoki) i standardowa terapia przeciwdepresyjna mają wpływ na nasilenie występowania anhedonii i zaburzenia snu?
3. Jakie rodzaje aktywności fizycznej są najbardziej preferowane przez pacjentów i skuteczne w niwelowaniu objawów zaburzeń nastroju?

3.2. Materiał i metody

Badaniom zostanie poddana grupa 60 mężczyzn (wiek 20-65 lat), pacjentów Poradni Psychologiczno-Psychiatrycznej Medsolwer w Łodzi. Badani zostaną podzieleni na trzy podgrupy według poziomu aktywności fizycznej (AF) określonej kwestionariuszem IPAQ: I podgrupa (AF niewystarczająca); II podgrupa (AF dostateczna) i III podgrupa (AF wysoka).

Metody badań (skale i kwestionariusze)

- Skala depresji BECKA - Beck Depression Inventory (BDI) - jest to jedna z najczęstszych skal stosowanych w psychiatrii do oceny stopnia nasilenia objawów depresji. Jest skalą samoopisową, pacjent samodzielnie odpowiada na pytania dotyczące osiowych objawów depresji oraz objawów towarzyszących w tym somatycznych. Składa się z 21 pytań oraz czterech wariantów odpowiedzi. Każdy kolejny wariant odpowiedzi to większe nasilenie objawów. Ocena skali jest następująca: 0-11 punktów bez depresji, 12-26 punktów - epizod o łagodnym nasileniu, 27-49 punktów epizod o umiarkowanym nasileniu, powyżej 50 punktów - epizod depresji o głębokim nasileniu.

- **Ateńska Skala Bezsenności** - (Athens Insomnia Scale, AIS) - skala jest często stosowanym w praktyce klinicznej narzędziem do oceny zaburzeń snu. Składa się z ośmiu itemów dotyczących różnych objawów bezsenności. Pozwala na ilościowy pomiar objawów związanych z bezsennością. Każda pozycja oceniana jest w skali 1 – 3 punktów. Łączny wynik w skali mieści się w przedziale 0 – 24 punktów. Oryginalne badania walidacyjne pokazują, że jest to skala wysoce rzetelna i trafna. Skala ta jest skalą samooceny. Wynik powyżej 6 punktów uznaje się za wartość, która pozwala wnioskować, że mamy do czynienia z bezsennością. Czulość skali ocenia się na 93%, swoistość skali na 85%. Ateńska skala bezsenności jest również użyteczna w ewaluacji poprawy po stosowanym leczeniu lub psychoterapii poznawczo-behawioralnej.
- **SHAPS – The 14-item Snaith-Hamilton Pleasure Scale** – Skala Snaitha-Hamiltona służy do oceny obecności anhedonii, czyli niemożności odczuwania przyjemności. Jest to 14 itemowa skala w której badany ma określić w jakim stopniu zgadza się ze stwierdzeniem, że wymieniona czynność lub sytuacja sprawia mu przyjemność.
- **PSQI** - kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (Pittsburg Sleep Quality Index) - służy do jakości snu w ciągu ostatniego miesiąca. Ma zadowalające parametry psychometryczne. Skala jest krótka i użyteczna w codziennej praktyce. Obejmuje 9 pytań z podpunktami. Odpowiedzi respondentów mają jak najbardziej dokładnie odnosić się do większości dni i nocy podczas ostatnich czterech tygodni. Wynik może mieć od 0 do 21 punktów. Im wyższy wynik tym gorsza jakość snu. Wynik powyżej 5 punktów świadczy o złej jakości snu.
- **IPAQ** – Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej – wersja polska (krótka). Aktywność fizyczna jest określana w jednostkach MET-min/tydzień w trzech kategoriach: niewystarczająca (poniżej 600); dostateczna (600-1500 lub 600-3000); wysoka (powyżej 1500 lub 3000 MET-min/tydzień) [Biernt i wsp. 2007].

4. Wybrane wyniki badań pilotażowych

W badaniu pilotażowym wzięło udział 48 mężczyzn. Podzieleni zostali oni na 2 grupy wiekowe: poniżej 45 roku życia oraz powyżej 45 roku życia. Podział na wiek 45 lat wynikał z faktu, że rozkład wieku dla grupy badanej jest rozkładem normalnym, gdzie mediana i średnia wieku to 48 lat. Osoby badane zostały wybrane losowo spośród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej.

Analiza statystyczna wyników badań:

z analizy jednej zmiennej zostały wykorzystane:

- średnie arytmetyczne,
- odchylenia standardowe,
- wartości maksymalne oraz minimalne rozkładu,
- tabele liczości;

z analizy wielu zmiennych:

- test niezależności chi-kwadrat ,
- wykresy rozrzutu danych wraz z liniami regresji,
- współczynnik korelacji Pearsona ,
- współczynnik determinacji.

Wykorzystano pakiet statystyczny Statistica 2016 .

W grupie badanych mężczyzn wg skali BECKA, 15 cierpi na depresję umiarkowaną (31,3%), 2 na ciężką (4,2%), wg skali SHAPS 18 osób (37,5%) ma anhedonię, wg skali Ateńskiej 17 (35,4%) cierpi na bezsenność.

Tab.1. Badania w grupie mężczyzn poniżej lub równej 45 roku życia

wiek(roznica)=<=45 Tabela liczości: SHAPS(wynik): =iif(v1<3;"NIE";"TAK") (n				
Klasa	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
TAK	9	9	40,90909	40,9091
NIE	13	22	59,09091	100,0000
Braki	0	22	0,00000	100,0000

wiek(roznica)=<=45 Tabela liczości: Atenska(wynik) (menczyzni)				
Klasa	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
norma	14	14	63,63636	63,6364
bezsennosc	8	22	36,36364	100,0000
Braki	0	22	0,00000	100,0000

wiek(roznica)=<=45 Tabela liczości: BECK(wynik) (mencz				
Klasa	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
brak depresji	15	15	68,18182	68,18182
depresja umiarkowana	5	20	22,72727	90,90909
depresja ciezka	2	22	9,09091	100,00000
Braki	0	22	0,00000	100,00000

- Wg BECKa na depresję umiarkowaną i ciężką cierpi odpowiednio 5 (22,7%) i 2 (9,1%)
- Wg skali ateńskiej 8 osób cierpi na bezsenność (36,4%)
- Wg skali SHAPS 9 mężczyzn ma anhedonię (40,9%)

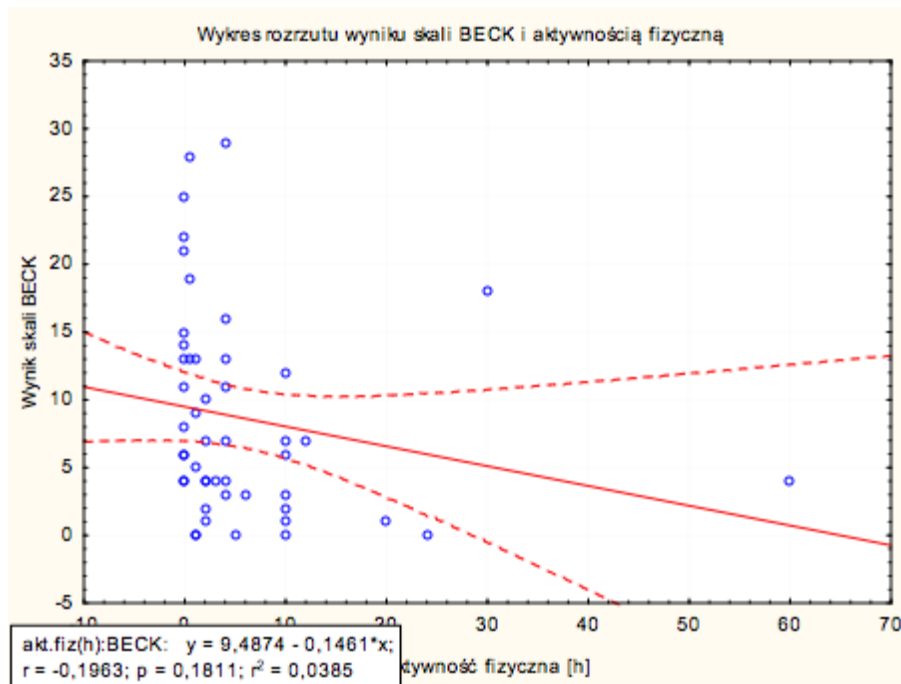
Tab.2. Badania w grupie mężczyzn powyżej 45 roku życia

		wiek(roznica)=>45 Tabela licznosci: BECK(wynik) (mencz			
Klasa	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skun Pro	
brak depresji	16	16	61,53846	6	
depresja umiarkowana	10	26	38,46154	10	
Braki	0	26	0,00000	10	

		wiek(roznica)=>45 Tabela licznosci: Atenska(wynik) (menczyni)			
Klasa	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent	
norma	17	17	65,38462	65,3846	
bezsenosc	9	26	34,61538	100,0000	
Braki	0	26	0,00000	100,0000	

		wiek(roznica)=>45 Tabela licznosci: SHAPS(wynik): =iif(v1<3;"NIE";"TAK") (m			
Klasa	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent	
TAK	9	9	34,61538	34,6154	
NIE	17	26	65,38462	100,0000	
Braki	0	26	0,00000	100,0000	

- Wg BECKa na depresję umiarkowaną cierpi 10 osób (38,5%)
- Wg skali Ateńskiej 9 osób cierpi na bezsenność (34,6%)
- Wg skali SHAPS 9 mężczyzn ma anhedonię (34,6%)



Ryc.1.Korelacja między skalą BECK a aktywnością fizyczną

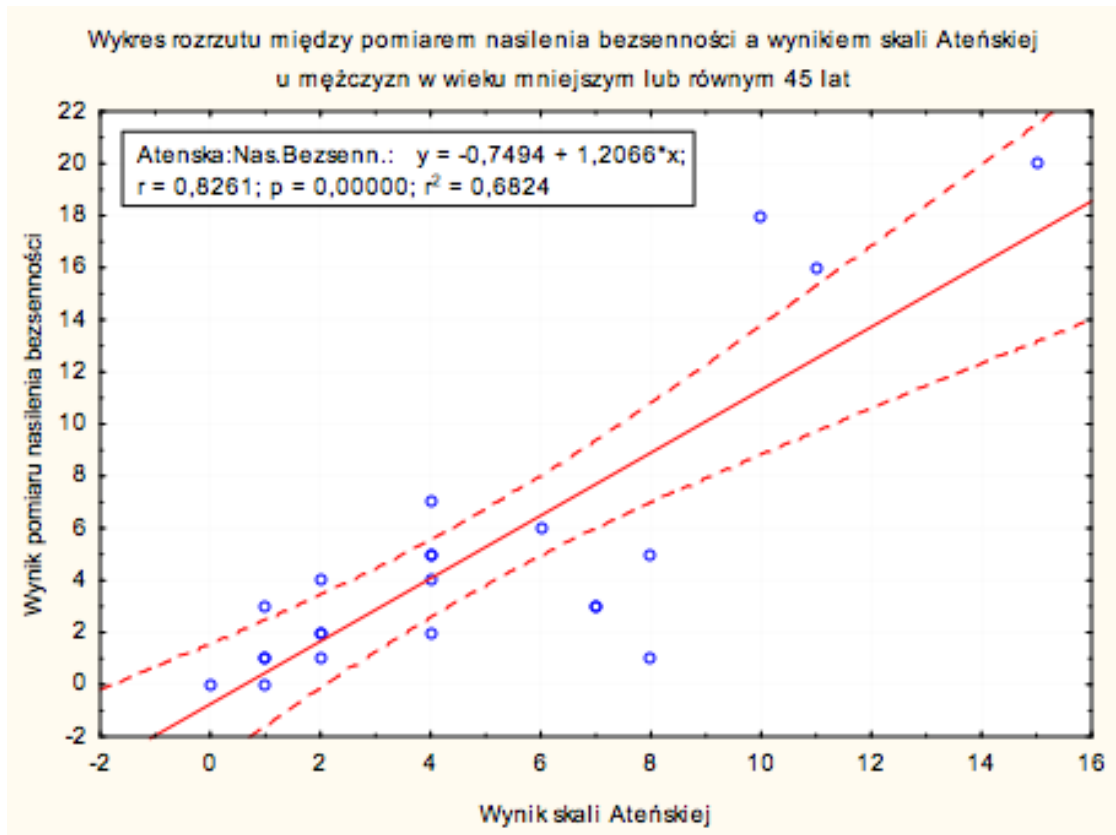
Korelacja negatywna, bardzo słaba. Tylko 3,8% danych jest skorelowane w sposób słaby i negatywny. Wynik nieistotny statystycznie. W pozostałych przypadkach brak korelacji w całej grupie badanych.

W grupie mężczyzn w wieku poniżej lub równym 45 lat zauważa się istotne korelacje przy współczynniku istotności $p < 0,05$ między:

- aktywnością fizyczną mierzoną w godzinach a wiekiem,
- wynikiem Skali BECKa a wynikiem skali Ateńskiej wraz ze wzrostem wyniku otrzymanego w skali BECK wzrasta także wynik skali Ateńskiej, aczkolwiek korelacja jest na poziomie umiarkowanym,
- wynikiem skali BECKa a nasileniem bezsenności,
- wynikiem skali BECKa a wynikiem skali PSQI,
- między wynikiem skali Ateńskiej a nasileniem bezsenności,
- między wynikiem skali Ateńskiej a wynikiem skali PSQI,
- między nasileniem bezsenności a wynikiem skali PSQI.

Najsilniej skorelowane ze sobą są wynik skali ateńskiej a wyniki związane z pomiarem nasilenia bezsenności (wsp. korelacji = 0,83 co daje pozytywną, mocną

korelację), wynik skali PSQI a wynik skali ateńskiej (wsp. kor.= 0,75) oraz wynikiem pomiaru nasilenia bezsenności a wynikiem skali PSQI (wsp. kor.=0,70).

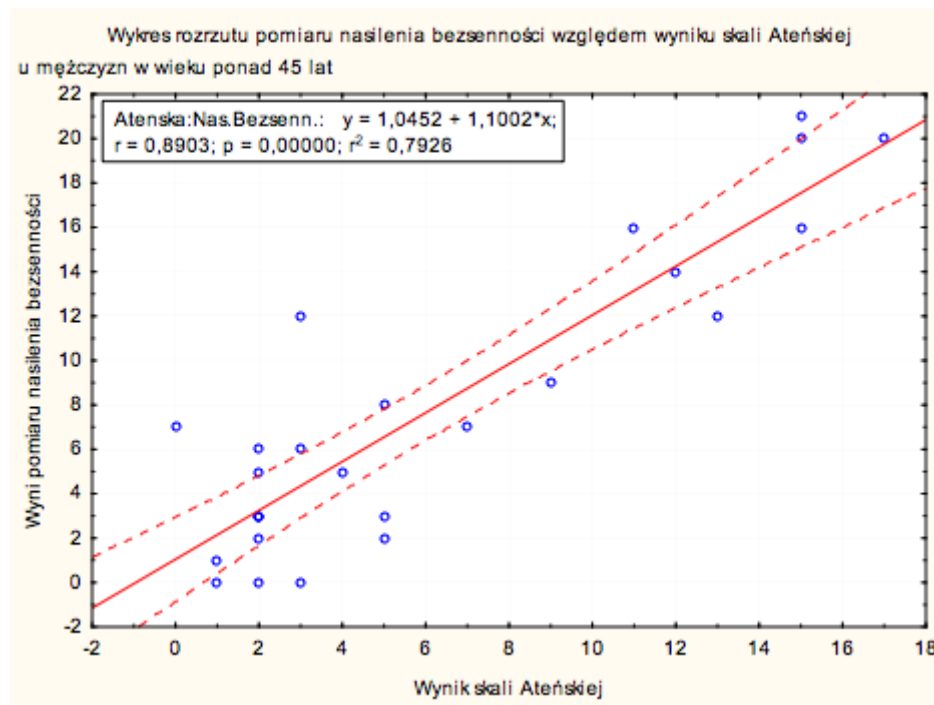


Ryc. 2. Wykres rozrzutu nasilenia bezsenności w skali Ateńskiej (M; wiek poniżej 45 lat)

W grupie mężczyzn w wieku powyżej 45 lat zauważa się istotne korelacje przy współczynniku istotności $p < 0,05$ między:

- wynikiem skali PSQI a nasileniem bezsenności,
- wynikiem skali PSQI a wynikiem skali Ateńskiej,
- wynikiem skali PSQI a wynikiem skali BECKa.
- nasileniem bezsenności a wynikiem skali Ateńskiej,
- wynikiem skali BECKa a nasileniem bezsenności,
- między wynikiem skali Ateńskiej a nasileniem bezsenności,
- między wynikiem skali ateńskiej a wynikiem skali BECK,
- między wiekiem a wynikiem skali BECKa.

W tej grupie najsilniej skorelowane są wynik skali Ateńskiej, a pomiar nasilenia bezsenności (wsp. kor= 0,89), wynik skali PSQI i pomiar nasilenia bezsenności (wsp. kor. = 0,88) , wynik skali PSQI i skali Ateńskiej (wsp. kor= 0,84). Wszystkie korelacje są pozytywne, czyli wzrost jednego z wyników pociąga wzrost drugiego.



Ryc.3. Wykres rozrzutu nasilenia bezsenności w skali Ateńskiej (M; wiek pow.45 lat)

Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie zależności między zmiennymi miejsce zamieszkania, wykształcenie, aktywność fizyczna, wynik skali BECK w podziale na dwie grupy mężczyzn ze względu na wiek.

4.2. Podsumowanie

Ćwiczenia fizyczne jako dodatek do konwencjonalnych terapii przeciwdepresyjnych poprawiły skuteczność standardowych interwencji terapeutycznych. Ćwiczenia zmniejszają objawy depresji u pacjentów z przewlekłą chorobą. Pacjenci z objawami depresyjnymi wskazującymi na łagodną lub umiarkowaną depresję i dla których ćwiczenia fizyczne poprawiają wyniki związane z funkcjonowaniem, osiągają największe efekty przeciwdepresyjne. Z uwagi na istotny związek depresji z zaburzeniami kardiometabolicznymi, zaleca się trening fizyczny jako uzupełnienie standardowego leczenia przeciwdepresyjnego.

Najważniejszym czynnikiem gwarantującym sukces antydepresyjny jest regularność wykonywanych ćwiczeń. Warto w tym kontekście mieć na uwadze fakt, iż częstość i systematyczność ćwiczeń u osób z objawami depresji w znacznej mierze zależy od wsparcia ze

strony innych osób, zwłaszcza z najbliższego otoczenia, ale również profesjonalistów, w tym fizjoterapeutów. Zatem dla wielu osób szczególnie korzystną formą treningu mogą być zajęcia grupowe.

Podkreślić należy fakt, że nadmierna, nieodpowiednia dawka treningu fizycznego może mieć działanie szkodliwe, zaś indywidualna reakcja na obciążenia (ćwiczenia) fizyczne jest bardzo zróżnicowana. Dlatego też zanim rozpocznie się regularne ćwiczenia należy zasięgnąć opinii lekarza prowadzącego na temat indywidualnych przeciwwskazań czy ograniczeń, związanych z wysiłkiem fizycznym. Co prawda aktywność rekreacyjna rzadko powoduje poważne objawy niepożądane, ale istnieje szereg środków ostrożności, na które powinny zwrócić uwagę osoby chore na depresję. Na przykład, przyjmując pewne leki przeciwdepresyjne można być szczególnie wrażliwym na światło i promienie słoneczne. Niewskazane zatem byłoby wówczas wykonywanie ćwiczeń fizycznych na świeżym powietrzu, zwłaszcza w pełnym słońcu. Ze względów bezpieczeństwa warto więc zaplanować indywidualny program rekreacyjny z lekarzem prowadzącym.

5. Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
2. http://www.who.int/mental_health/advocacy/en/
3. World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavior disorders: clinical description and diagnostics guideline. Geneva, WHO 1992.
4. Diagnostics and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Association, Darlington, VA 2013.
5. Oquendo M.A., Ellis S.P., Greenwald S. i wsp. Ethnic and sex differences in suicide rates relative to major depression in the United States. *Am. J. Psychiatry* 2001, 158: 1652-1658.
6. Williams D.R., Gonzales H.M., Neighbors S. i wsp. Prevalence and distribution of major depression disorder in African American, Caribbean blacks and non-Hispanic Whites. Results from the national survey of American life. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64: 305-3015.
7. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. i wsp. The size and burden of mental disorders and Rother disorders of the brain in Europe 2010, *European Neuropsychopharmacology* (2011) 21, 655–679.

8. Kiejna A., Adamowski T., Piotrowski P., i wsp. Epidemiologia Zaburzeń Psychiatrycznych i Dostępność Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej EZOP – Polska. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49: 5-13.
9. Społeczno-ekonomiczne skutki depresji. Raport badawczy. Instytut Łazarzkiego. [http://orka.sejm.gov.pl/WdBAS.nsf/0/0b9589f8f66068b4c1257d51003a9141/\\$FILE/Depresja-%20spo%C5%82eczno-ekonomiczne.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/WdBAS.nsf/0/0b9589f8f66068b4c1257d51003a9141/$FILE/Depresja-%20spo%C5%82eczno-ekonomiczne.pdf)
10. Kondycja Psychiczna mieszkańców Polski. Raport z badań „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostęp do psychiatrycznej opieki zdrowotnej. EZOP – Polska”. Moskalewicz J., Kiejna A., Wojtyniak B. (red). Instytut Psychiatrii i Neurologii Warszawa 2012.
11. Maske U., Busch M., Beesdo-Baum K. i wsp. Current major depressive syndrome measured with the Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9) and the Composite International Diagnostic Interview (CIDI): results from a cross-sectional population-based study of adults in Germany. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 77.
12. Ustun T.B. Cross-national epidemiology of depression and gender. *J. Gend. Specif. Med.* 2000; 3: 54-58.
13. Alonso J., Angermeyer M.C., Bernet S. i wsp. Prevalence of mental disorders in Europe: results from European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psych. Scand. Supl.* 2004; 109 (supl. 420): 21-27.
14. Rihmer Z., Angst A. Mood disorders: Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
15. http://www.who.int/mental_health/managenet/depression/
16. Kessler R.C., Birnbaum H., Bromet E. i wsp. Age differences in major depression: results from National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol. Med.* 2010; 40: 225-237.
17. Weisman M.M., Leaf P.J., Tischner G.L. i wsp. Affective disorder in five United States communities. *Psychol. Med.* 1988; 18: 141-153.
18. Keller M.B., Lavori P.W., Lewis C.E. i wsp. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 1983b; 250: 3299-3304.

19. Weismann M.M., Bland R.C., Canino G.J. i wsp. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293.
20. Schoevers R., Henricus L., Koppelmans V. i wsp. Managing the patient with comorbid depression and an anxiety disorder. *Drugs* 2008; 68: 1621-1634.
21. Katz M.M., Klerman G.L., Introduction: overview of the clinical studies program. *Am. J. Psychiatry* 1979; 136: 49-51.
22. Katz M.M., Secunda S.K., Hirschfeld R.M., i wsp. NIMH clinical Research Branch Collaborative program on the Psychobiology of Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979; 36: 765-771.
23. Program zapobiegania depresji w Polsce na lata 2016 – 2010. Program polityki zdrowotnej. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2016; 13.
24. Preventing suicide a global imperative. WHO report, 2014.
25. Samobójstwa 2014. W statystyka [on- line]. Komenda Główna Policji.
26. Chen Y.-W., Dilsaver S.C. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar I and unipolar disorders relative to subjects with Rother axis I disorders. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 896-899.
27. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-depressive illness. Oxford University Press, New York, Oxford 1990.
28. Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne. IPN, Warszawa 2005.
29. Dilsaver S.C., Chen Y.-W., Swann A.C., i wsp. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 1312-1315.
30. Kupfer D.J., Carpenter L.L., Frenk E. Is bipolar II a unique disorder. *Compr Psychiatry* 1988; 29: 228-236.
31. Tondo L., Lepri B., Baldessarini R.J. Suicidal risk among 2826 sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 419-428.
32. Fajutrao L., Locklear J., Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidem Ment Health* 2009; 5:3
33. Murawiec S., Wierzbiński P. Depresja 2016. Viamedica, 2016.
34. Deshpande S.S., Kalmegh B., Patil P.N., i wsp. Stresses and disability in Depression cross Gender. *Depress Res treat.* 2014; 2014(): 735307.

35. Stahl S.M. Multifunctional drugs: a novel concept for psychopharmacology. *CNS Spectr* 2009; 14:71-73.
36. Stahl S.M. *podstawy psychofarmakologii teoria i praktyka*. T.1. Gdańsk. Viamedica 2009.
37. Stahl S.M. *podstawy psychofarmakologii teoria i praktyka*. T.3. Gdańsk. Viamedica 2009.
38. Cuellar A.K., Johnson S.L., Distinction between bipolar and unipolar depression, Ray Winters university of Miami, Przedrukowano za zgodą z : *Clinical Psychology Review* 2005; 25:307-339.
39. Nudmamud-Thanoi S., Reynolds G.P. The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. *Neurosc. Lett.* 2004; 372: 173-177.
40. Boyce-Rustay J.M., Holmes A. Genetic inactivation of the NMDA receptor NR2A subunit has anxiolytic and antidepressant-like effects in mice. *Neuropsychopharmacol.* 2006; 31: 2405-2414.
41. Altamura C.A., Mauri M.C., Ferrara A., i wsp. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 1731–1733.
42. Mitani H., Shirayama Y., Yamada T., i wsp. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30: 1155–1158.
43. Yüksel C., Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol. Psychiatry* 2010; 68: 785–794.
44. Crradock N., Forty L. Genetics of affective disorders. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 660-668.
45. Currier D., Mann M.J., Oquendo M.A., i wsp. Sex differences in the familial transmission of mood disorders. *J Affect Disord* 2006 Oct; 95(1-3): 51-60.
46. Klerman G.L., Lavori P.W., Rice J.P., i wsp. Birth cohort trends in rates of major depressive disorder among relatives of patients with affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 42:689 - 693, 1985.
47. Rice J.P., Reich T., Andreasen N.C., i wsp. Sex related differences in depression: familial evidence. *J Affect Disord* 71: 199 - 210, 1984.

48. Sullivan P.F. Spurious genetics associations. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1121-1126.
49. Bockaert J., Claeysen S., Becamel C., i wsp. Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. *Cell Tissue Res.* 2006; 326: 553-572.
50. Pych U., Tonderska A., Bidziński A., i wsp. farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2001, 2: 175-198.
51. Brown S.M., Hariri A.R. Neuroimaging studies of serotonin gene polymorphisms: exploring the interplay of genes, brain, and behavior. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006;6:44–52.
52. Hirvonen J., Karlsson H., Kajander J., i wsp. Decreased brain serotonin 5-HT1A receptor availability in medication-naive patients with major depressive disorder: an in-vivo imaging study using PET and [carbonyl-11C]WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 Jun; 11(4): 465 - 76.
53. Le Francois B., Czesak M., Steubl D., i wsp. Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness. *Neuropharmacology.* 2008;55:977–985.
54. Strobel A., Gutknecht L., Rothe C., i wsp. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *J Neural Transm.* 2003;110:1445–1453.
55. Wu S., Comings DE. A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT1A receptor gene. *Psychiatr Genet.* 1999;9:105–106.
56. Serretti A., Artioli P., Lorenzi C., i wsp. The C(-1019)G polymorphism of the 5-HT1A gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7:453–460.
57. Ruf B.M., Bhagwagar Z. The 5-HT1B receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Curr Drug Targets* 2009 Nov;10(11):1118-38.
58. Parsey R.V., Ogden R.T., Miller J.M., i wsp. Higher serotonin 1A binding in a second major depression cohort: modeling and reference region considerations. *Biol Psychiatry.* 2010; 68:170–8.
59. Donaldson Z.R., le Francois B., Santos T.L., i wsp. The functional serotonin 2a receptor promoter polymorphism, rs6295, is associated with psychiatric illness and differ-

- ences in transcription. *Transl Psychiatry*. 2016 Mar 1; 6:e746. za: 10.1038/tp.2015.226.
60. Le Francois B., Czesak M., Steubl D., i wsp. Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness. *Neuropharmacology*. 2008;55:977–985.
 61. Strobel A., Gutknecht L., Rothe C., i wsp.. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *J Neural Transm*. 2003;110:1445–1453.
 62. Fakra E, Hyde LW, Gorka A, i wsp. Effects of HTR1A C(-1019)G on amygdala reactivity and trait anxiety. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66:33–40. [PubMed: 19124686].
 63. Lemonde S, Du L, Bakish D, i wsp. Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; 7:501–6.
 64. Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S. The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*. 2009; 66:627–35.
 65. Kraus MR, Al-Taie O, Schafer A, i wsp. Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2007; 132:1279–86.
 66. Neff CD, Abkevich V, Packer JC, i wsp. Evidence for HTR1A and LHPP as interacting genetic risk factors in major depression. *Mol Psychiatry*. 2009; 14:621–30.
 67. Choi WS, Lee BH, Yang JC, i wsp. Association Study between 5-HT1A Receptor Gene C(-1019)G Polymorphism and Panic Disorder in a Korean Population. *Psychiatry Investig*. 2010; 7:141–6.
 68. Villafuerte SM, Vallabhaneni K, Śliwerska E, i wsp. SSRI response in depression may be influenced by SNP in HTR1B and HTR1A. *Psychiatr Genet*. 2009 Dec; 19 (6): 281-291.
 69. Walther DJ, Bader M "A unique central tryptophan hydroxylase isoform". *Biochem. Pharmacol*. 2003, Nov 66 (9): 1673–80).
 70. Zill P., Baghai T.C., Zwanzger P.: SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Mol. Psychiatry*, 2004, Nov. 9, 11, 1030-1036.

71. Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, i wsp. More tryptophan hydroxylase in the brainstem dorsal raphe nucleus in depressed suicides. *Brain Res* 2005;1041:19–28.
72. Bonkale WL, Murdock S, Janosky JE, i wsp. Normal levels of tryptophan hydroxylase immunoreactivity in the dorsal raphe of depressed suicide victims. *J Neurochem* 2004;88:958–964.
73. Bonkale WL, Turecki G, Austin MC. Increased tryptophan hydroxylase immunoreactivity in the dorsal raphe nucleus of alcohol-dependent, depressed suicide subjects is restricted to the dorsal subnucleus. *Synapse* 2006;60:81–85.
74. Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, i wsp. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Mol Psychiatry* 2002;7:1127–1132.
75. Rujescu D, Giegling I, Bondy B, i wsp. Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Mol Psychiatry* 2002;7:1023–1029.
76. Szczepankiewicz A., Leszczyńska-Rodziewicz A. Geny związane z osią stresu w patogenezie choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej. *Psychiatria* 2010; 7, 2: 61-67.
77. Yang C1, Sun N1, Liu Z1, i wsp. The interaction of combined effects of the BDNF and PRKGC genes and negative life events in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2016 mar 30; 237: 72-77. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.076. Epub 2016 Feb 3.
78. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 1552-1562.
79. Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.) *Psychiatria*, tom 2, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 356.
80. Deshpande S.S., Kalmegh B., Patil P.N., i wsp. Stresses and Disability in Depression Cross Gender. *Depress Res treat.* 2014; 2014(): 735307.
81. Keller M.B., Lavori P.W., Lewis C.E. i wsp. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 1983b; 250: 3299-3304.
82. M.-A. Enoch. Genetic influences on the development of alcoholism, *Current Psychiatry Reports*, vol. 15, no. 11, article 412, 2013.
83. L. A. Briand and J. A. Blendy, Molecular and genetic substrates linking stress and addiction, *Brain Research*, vol. 1314, pp. 219–234, 2010.

84. K. H. Skelton, D. A. Gutman, K. V. Thiruvikraman, i wsp. "The CRF1 receptor antagonist R121919 attenuates the neuroendocrine and behavioral effects of precipitated lorazepam withdrawal," *Psychopharmacology*, vol. 192, no. 3, pp. 385–396, 2007.
85. S.-S. Wang, W. Kamphuis, I. Huitinga, i wsp, "Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances," *Molecular Psychiatry*, vol. 13, no. 8, pp. 786–799, 2008.
86. Y. Zhou, D. Proudnikov, V. Yuferov, i wsp. "Drug induced and genetic alterations in stress-responsive systems: implications for specific addictive diseases," *Brain Research*, vol. 1314, pp. 235–252, 2010.
87. Sprawdzić bo nie ma – z materiałów pierwszych
88. Hishimoto A, Shirakawa O, Nishiguchi N, i wsp. Association between a functional polymorphism in the renin-angiotensin system and completed suicide. *J Neural Transm* 2006;113:1915–1920.
89. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, i wsp. The link between childhood trauma and depression insights from HPA axis studies in humans. *Psychoendocrinology* 2008 Jul; 33(6): 693-710
90. Breier A., Bennett A.E. award paper. Experimental approaches to human stress research: assessment of neurobiological mechanisms of stress in volunteers and psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1989;26:438–462.
91. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, i wsp. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 1997;42:680–686.
92. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, i wsp. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001;158:575.
93. Heim C, Newport DJ, Heit S, i wsp. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *J Am Med Assoc* 2000;284:592–597.

94. De Bellis MD, Chrousos GP, Dorn LD, i wsp. Hypothalamic pituitary adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *Clin Endocrinol Metab* 1994 Feb;78(2):249-55.
95. Piotr Depresja w sporcie wyczynowym
96. American Academy of Sleep Medicine. The international Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual. Wyd. 2. American Academy of Sleep Medicine. Westchester 2005.
97. Wichniak A., Murawiec S., Jernajczyk W. Farmakologiczne leczenie bezsenności. *Psychiatr. Pol.* 2006; 40: 563-577.
98. Loza i Parnowski: Nowa depresja. Nowe leczenie. 2012
99. Szelenberger W. Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. *Sen* 2006; 6:A1-A10.
100. Benca R.M., Obermeyer W.H., Thisted R.A., i wsp. (1992). Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49:651-70.
101. Conte F., Ficca G., (2013) Caveats on psychological models of Sleep and memory: a compass in an overgrown scenario. *Sleep Med. Rev* 17: 105-21.
102. Lesku J.A., Roth t.C., Rattenborg N.C., i wsp. (2008). Phylogenetics and the correlates mammals sleep: a reappraisal. *Sleep Med Rev* 12: 29-44.
103. Wilson S., Nutt D.J. Sleep Disorders. Secondo edition. Oxford University Press 2013.
104. Kennaway DJ, Moyer RW., (1998) Serotonin 5HT_{2c} agonists mimic the effect of light pulses on circadian rhythms. *Brain Res.* 806, 257- 270.
105. Varcoe TJ, Kennaway DJ. (2008). Activation of HT_{2c} receptors acutely induces Per1 gene expression in the rat SCN in vitro. *Brain Res* 1209, 19-28.
106. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th ed. New York. Cambridge University Press, 2013.
107. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z Aarre T, i wsp. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J psychopharmacol.* 2007; 21(5): 461 – 471.

108. Marinotti G, Sepede G, Gambi F i wsp. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia on major depression disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32(4): 487 – 491.
109. Quera - Salva MA, Hajak G, Philip P i wsp. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depression disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26(5): 252-262.
110. Molteni R, Calabrese F, Pisoni S, i wsp. Synergistic mechanisms in the modulation of the neurotrophin BDNF in the rat prefrontal cortex following acute agomelatine. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11(2): 148 – 153.
111. Tardito D, Milanese M, Bonifacio T., i wsp. Blockade of stress-induced increase of glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex by agomelatine involves synergy between melatonergic and 5HT_{2C} receptor dependent pathways. *BMC Neurosci.* 2010; 11:68.
112. Srinivasan V, Smits M, Spence W, i wsp. Melatonin in mood disorders. *World Biol Psychiatry* 7, 138 - 151 (2006).
113. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-years prospective study. *Psychol Med.* 2011 Jun; 41(6): 1165-74.
114. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D., i wsp. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998 Sep; 50(2-3): 97-108.
115. Thase M.E., Simon A.D., Reynolds C.F. III (1996). Abnormal electroencephalographic sleep profiles in major depression: association with response to cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 53: 99-108.
116. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D. i wsp. A prospective 12 year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorder. *Arch. General Psychiatry* 1998; 55: 694-700.
117. T. Szafranski. Anhedonia, depresja i agomelatyna, *Psychiatra*, Grudzień 2013, Nr 3, S 36-37. B. Łoza, T. Parnowski, *Nowa depresja. Nowe leczenie*, Wydawnictwo Medical Education, Warszawa 2012.

118. M. Di Giannantonio, G. Martinotti, Anhedonia and major depression: the role of agomelatine, *European Neuropsychopharmacology* (2012) 22, S505-S510.
119. Jarema M red. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wydanie 2. ViaMedica, Gdańsk 2015.
120. J. Barankiewicz. Leksykon wychowania fizycznego i sportu. Warszawa 1998, s.11
121. Haskell W., Lee I., Pate R., Powell K., Blair S., Franklin B. i wsp.: Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007;39(8):1423–1434, <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616b27>
122. Nelson M., Rejeski J., Blair S., Duncan P., Judge J., King A. i wsp.: Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *J. Am. Heart Assoc.* 2007;116:1–12, <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616aa2>
123. Ekelund U. Methods to Measure Physical Activity. www.dasfas.dk/2004/Ulf_Ekelund_Symposium_300804.pdf
124. J. Drabik, Aktywność fizyczna w edukacji zdrowotnej społeczeństwa cz I, Gdańsk 1995, s 20
125. Plewa M. Metody pomiaru aktywności fizycznej. W: Kuci C., Nowak Z. (red.) *Trening fizyczny w wybranych chorobach narządów wewnętrznych. Dlaczego? Jak?* Wyd. AWF, Kawice 2011 s.43-84.
126. J. Drabik: Ruch i wysiłek fizyczny. *Antropomotoryka*, 2006;34: 117-119.
127. J. Barankiewicz, Leksykon wychowania fizycznego i sportu. Warszawa 1998, op. cit. s 328 p.120.
128. N. Wolański, J. Petrizkova, *Sprawność fizyczna a rozwój człowieka*, Warszawa 1995, s 501
129. Kozłowski S., Nazar K., Kaciuba-Uściłko H. *Fizjologia wysiłków fizycznych*. W: Kozłowski S., Nazar K. (red): *Wprowadzenie do fizjologii klinicznej*. Wyd. Lek. PZWL Warszawa 1999, 163-334.
130. H. Kuński, M. Janiszewski, *Poradnik lekarski aktywności ruchowej osób w wieku średnim*, Warszawa 1985, s. 11
131. "Why Move for Health", <http://www.who.int/moveforhealth/en/>

132. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risk, promoting health life. Geneva. World Health Organization; 2002.p. 61
133. Backmand H, Kaprio J, Kujala U, Sarna S. Influence of physical activity on depression and anxiety of former elite athletes. *Int J Sports Med.* 2003;24:609-19. Medline:14598199 doi:10.1055/s-2003- 43271
134. Schnohr P, Kristensen TS, Prescott E, Scharling H. Stress and life dissatisfaction are inversely associated with jogging and other types of physical activity in leisure time – The Copenhagen City Heart Study. *Scand J Med Sci Sports.* 2005;15:107-12. Medline:15773865 doi:10.1111/j.1600-0838.2004.00394.x
135. Zdrowie i zachowanie zdrowotne mieszkańców Polski w świetle Europejskiego Ankietowego Badania Zdrowia (EHIS) 2014 r. Notatka informacyjna. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa, 1 grudnia 2015
136. Participation of Poles in sports and physical recreation. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2009
137. Sjöström M., Oja P., Hagströmer M., Smith B., Bauman A.: Health-enhancing physical activity across European Union countries: The Eurobarometer study. *J. Public Health* 2006;14(5):291–300, <http://dx.doi.org/10.1007/s10389-006-0031-y>
138. Szymborski J.: Public health in the population policy programming projects. W: Szymborski J. [red.]: *Public health and population policy.* Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa 2012, s. 9
139. Osiński W. Aktywność fizyczna dla oldboyów. W: Klukowski K. (red.) *Medycyna Sportowa cz. II.* Biblioteka Medical Tribune, Warszawa 2012, s.100-105.
140. Biernat E., Tomaszewski P.: Socio-demographic and leisure activity determinants of physical activity of working Warsaw residents aged 60 to 69 years. *J. Hum. Kinet.* 2011;30(4):173–181, <http://dx.doi.org/10.2478/v10078-011-0085-y>
141. Lindström M., Hanson B., Östergren P., Berglund G.: Socioeconomic differences in smoking cessation: The role of social participation. *Scand. J. Public. Health* 2000;28:200–208, <http://dx.doi.org/10.1177/14034948000280030901>
142. Sherwood N., Jeffery R.: The behavioral determinants of exercise: implications for physical activity interventions. *Annu. Rev. Nutr.* 2000;20:21–44

143. Trost S., Owen N., Bauman A., Sallis J., Brown W.: Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002;34(12):1996–2001, <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-200212000-00020>
144. Wilcox S., Bopp M., Oberrecht L., Kammermann S., McElmurray C.: Psychosocial and perceived environmental correlates of physical activity in rural and older Africanamerican and white women. *J. Gerontol.* 2003;58(6):329–337
145. Fogelman Y., Bloch B., Kahan E.: Assessment of participation in physical activities and relationship to socioeconomic and health factors. The controversial value of self-perception. *Patient Educ. Couns.* 2004;53(1):95–99
146. Puciato D, Rozpara M, Mynarski W, Łoś A, Królikowska B. Aktywność fizyczna dorosłych mieszkańców Katowic a wybrane uwarunkowania zawodowe i społeczno - ekonomiczne. *Medycyna Pracy* 2013; 64(5):649-657.
147. Biernat E., Stupnicki R., Gajewski K.A. Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (IPAQ) – wersja polska. *Wych. Fiz. i Sport*, 2007:51 (1); 47-54.
148. Health Education Authority. *Health Update 5: Physical activity*. London: HEA, 1995.
149. Health Education Authority. *Health in England 1996. What people know, what people think, what people do*. London: Office of National Statistics, 1997.
150. Harrington B, White M, Foy C, *et al.* *The Newcastle Health and Lifestyle Survey, 1991*. Newcastle upon Tyne: Newcastle
151. Health Authority and Department of Epidemiology and Public Health, University of Newcastle upon Tyne, 1993.
152. Ziebland S, Thorogood M, Yudkin P, *et al.* Lack of willpower or lack of wherewithal? “Internal” and “external” barriers to changing diet and exercise in a three year follow-up of participants in a health check. *Soc Sci Med* 1998;46:461–
153. Chinn DJ, White M, Harland J, Drinkwater C, Raybould S. Barriers to physical activity and socioeconomic position: implications for health promotion. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:191-192
154. Strath S.J., Kaminsky L.A., Ainsworth B.E. i wsp.: Guide to the assessment of physical activity: Clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013 Nov 12; 128 (20): 2259–2279

155. Jurakić D, Pedisic Z, Andrijasevic M. Physical activity of Croatian Population: cross – sectional Study Using International Physical Activity Questionnaire. *Public Health* doi:10.3325/cmj2009.50.165
156. Khaw KT, Jakes R, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N, et al. Work and leisure time physical activity assessed using a simple, pragmatic, validated questionnaire and incident cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk prospective population study. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1034-43. Medline:16709620 doi:10.1093/ije/dyl079
157. Hu G, Eriksson J, Barengo NC, Lakka TA, Valle TT, Nissinen A, et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation.* 2004;110:666-73. Medline:15277321 doi:10.1161/01.CIR.0000138102.23783.94
158. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to cardiovascular mortality among Finnish subjects with hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20:1242-50. Medline:18047912 doi:10.1016/j.amjhyper.2007.07.015
159. Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Diez-Ganan L, Lopez Garcia E, Banegas Banegas JR, Rodriguez Artalejo F. Work-related physical activity is not associated with body mass index and obesity. *Obes Res.* 2002;10:270-6. Medline:11943836 doi:10.1038/oby.2002.37
160. Fung TT, Hu FB, Yu J, Chu NF, Spiegelman D, Tofler GH, et al. Leisuretime physical activity, television watching, and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152:1171-8. Medline:11130623 doi:10.1093/aje/152.12.1171
161. Ruzic L, Heimer S, Misigoj-Durakovic M, Matkovic BR. Increased occupational physical activity does not improve physical fitness. *Occup Environ Med.* 2003;60:983- Medline:14634193 doi:10.1136/oem.60.12.983
162. Tuero C, De Paz JA, Marquez S. Relationship of measures of leisure time physical activity to physical fitness indicators in Spanish adults. *J Sports Med Phys Fitness.* 2001;41:62-7. Medline:11317149

163. Allal PC, Victora CG, Wells JC, Lima RC. Physical inactivity: prevalence and associated variables in Brazilian adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1894-900. Medline:14600556 doi:10.1249/01.MSS.0000093615.33774.0E
164. Burton NW, Turrell G. Occupation, hours worked, and leisure-time physical activity. *Prev Med.* 2000;31:673-81. Medline:11133334 doi:10.1006/pmed.2000.0763
165. Droomers M, Schrijvers CT, Mackenbach JP. Educational level and decreases in leisure time physical activity: predictors from the longitudinal GLOBE study. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55:562-8. Medline:11449013 doi:10.1136/jech.55.8.562
166. Reichert F.F., Menezes A.M.B., Wells J.C.K., Dumith C., Hallal P.C. (2009). Physical activity as a predictor of adolescent body fitness. A systematic review. *Sports Medicine*, 39, 279-294.
167. Hallal P.C., Victoria C.G., Azavedo M.R., Wells J.C.K. (2006). Adolescent physical activity and health. A systematic review. *Sports Medicine*, 36, 1010-1030
168. Bensimhon D.R., Kraus W.E., Donahue M.P. (2006). Obesity and physical activity: a review. *American Heart Journal*, 151, 598-603
169. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002; 88: 2187–95
170. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, Kelly DP, and Holloszy JO. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 16: 1879– 1886, 2002.
171. Goto M, Terada S, Kato M, Katoh M, Yokozeki T, Tabata I, and Shimokawa T. cDNA Cloning and mRNA analysis of PGC-1 in epitrochlearis muscle in swimming-exercised rats. *Biochem Biophys Res Commun* 274: 350–354, 2000.
172. Krzyżanowska - Gołąb D, Lemańska-Perek A., Kątnik-Prastowska I. Fibronektyna jako aktywny składnik macierzy pozakomórkowej. *Postępy Hig Med Dosw.* (online), 2007;61:655-663,
173. Roca-Rivada A., Castela C., Senin L.L., Landrove M.O., Baltar J., Belén Crujeiras A., Seoane L.M., Casanueva F.F., Pardo M.: FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*, 2013; 8: e60563

174. Puigserver P., Wu Z., Park C.W., Graves R., Wright M., Spiegelman B.M.: A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 1998; 92: 829-839
175. Jung K.H., Chu K., Lee S.T., Kim S.J., Sinn D.I., Kim S.U., Kim M., Roh J.K.: Granulocyte colony-stimulating factor stimulates neurogenesis via vascular endothelial growth factor with STAT activation. *Brain Res.*, 2006; 1073-1074: 190-201
176. Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L., Shah R.C., Wilson R.S., Bennett D.A.: Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 2012; 78: 1323-1329
177. Dun S.L., Lyu R.M., Chen Y.H., Chang J.K., Luo J.J., Dun N.J.: Iri-sin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, 2013; 240: 155-162
178. Bugg JM, Head D. Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 506–14.
179. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13427–31.
180. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80: 1055–81.
181. Zschucke E, Renneberg B, Dimeo F, Wüstenberg T, Ströhle A. The stress-buffering effect of acute exercise: Evidence for HPA axis negative feedback. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 414–25.
182. Radak Z, Zhao Z, Koltai E, Ohno H, Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 1208–46.
183. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80: 1055–81.
184. Newsholme EA, Acworth I, Blomstrand E. Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise. In: Benzi G, eds. *Advances in myochemistry*. London: John Libby Eurotext 1987;127-38

185. Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med* 1995;20(3):160-88
186. Meeusen R, Thorre K, Chaouloff F et al. Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food deprived rats. *Brain Res* 1996;740:245-52
187. Meeusen R, Smolders I, Sarre S et al. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand* 1997;159:335-41
188. Chaouloff F, Laude D, Guezzenec Y et al. Motor activity increases tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid, and homovanillic acid in ventricular cerebrospinal fluid of the conscious rat. *J Neurochem* 1985;46(4):1313-6
189. Bailey S, Davis J, Ahlborn E. Effect of increased brain serotonergic activity on endurance performance in the rat. *Acta Physiol Scand* 1992;145:75-6
190. Nybo L, Nielsen B. Hyperthermia and central fatigue during prolonged exercise in humans. *J Appl Physiol* 2001a;91:1055-60
191. Nybo L, Nielsen B. Perceived exertion is associated with an altered brain activity during exercise with progressive hyperthermia. *J Appl Physiol* 2001b;91:2017-23
192. Bruck K, Olschewski H. Body temperature related factors diminishing the drive to exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:1274-80
193. Nielsen B. Heat stress causes fatigue! Exercise performance during acute and repeated exposures to hot, dry environments, In *Muscle Fatigue Mechanisms in Exercise and Training*, ed. Marconnet P, Komi PV, Saltin B, Sejersted OM 1992;207-17
194. Hasegawa H, Yazawa T, Yasumatsu M, Otokawa M, Aihara Y. Alteration in dopamine metabolism in the thermoregulatory center of exercising rats. *Neurosci Lett* 2000;289:161-4
195. Bridge MW, Weller AS, Rayson M, Jones DA. Responses to exercise in the heat related to measures of hypothalamic serotonergic and dopaminergic function. *Eur J Appl Physiol* 2003;89:451-9
196. Goekint M, Heyman E, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, Meeusen R. No influence of noradrenaline manipulation on acute exercise-induced increase of brain-derived

- neurotrophic factor. *Med Sci Sports Exerc* 2008 Nov;40(11):1990-6. doi: 10.1249/MSS.0b013e31817eee85
197. World Anti-Doping Code. International Standard. Prohibited List, January 2016
198. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W *et al.* Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD004366.
199. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
200. Warburton DER, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin S. A systematic review of the evidence for Canada's physical activity guidelines for adults. *IJBNPA*. 2010;7(39):1–220
201. WHO. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; 2010
202. Health Survey for England. Physical Activity and Fitness, The NHS Information Centre. The NHS Information Centre. 2009
203. Jayakody K, Gunadasa S, Hosker C. Exercise for anxiety disorders: systematic review. *Br J Sports Med*. 2014;48:187–196. doi: 10.1136/bjsports-2012-091287
204. Eime RM, Young JA, Harvey JT, Charity MC, Payne WR. A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for adults: informing development of a conceptual model of health through sport. *IJBNPA*. 2013;10:135
205. Bize R, Johnson JA, Plotnikoff RC. Physical activity and health related quality of life in the general adult population: a systematic review. *Prev Med*. 2007;45:401–415. doi: 10.1016/j.ypmed.2007.07.017
206. Knapen J, Sommerijns E, Vancampfort D, Sienaert P, Pieters G, Haake P, Probst M, Peuskens J. State anxiety and subjective well-being responses to acute bouts of aerobic exercise in patients with depressive and anxiety disorders. *Br J Sports Med*. 2009;43(10):756–759
207. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B; Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias; *J Psychiatr Res*. 2016 Jun;77:42-51. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.023. Epub 2016 Mar 4
208. 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; *Front Psychiatry*. 2018 Mar 6;9:37

209. Aktürk Ü1, Aktürk S2, Erci B1; The effects of depression, personal characteristics, and some habits on physical activity in the elderly. *Perspect Psychiatr Care*. 2018 Sep 1. doi: 10.1111/ppc.12322
210. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Richards J, Ussher M, Schuch FB; Challenges Establishing the Efficacy of Exercise as an Antidepressant Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Control Group Responses in Exercise Randomised Controlled Trials; *Sports Med*. 2016 May;46(5):699-713
211. Manthou E, Georgakouli K, Fatouros IG, Gianoulakis C, Theodorakis Y, Jamurtas AZ; Role of exercise in the treatment of alcohol use disorders; *Biomed Rep*. 2016 May;4(5):535-545. Epub 2016 Mar 7
212. Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Rajabi S, Sanaei O, Toutounchi M; The acute effect of maximal exercise on plasma beta-endorphin levels in fibromyalgia patients; *Korean J Pain*. 2016 Oct;29(4):249-254
213. Kerling A, Tegtbur U, Gützla E, Kück M, Borchert L, Ates Z *et al*. Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: a randomized pilot trial. *J Affect Disord* 2015; 177: 1–6.
214. Kallarackal AJ, Kvarata MD, Cammarata E, Jaber L, Cai X, Bailey AM, Thompson SM; Chronic stress induces a selective decrease in AMPA receptor-mediated synaptic excitation at hippocampal temporoammonic-CA1 synapses; *J Neurosci*. 2013 Oct 2;33(40):15669-74
215. Cai X, Kallarackal AJ, Kvarata MD, Goluskin S, Gaylor K, Bailey AM, Lee HK, Huganir RL, Thompson SM; Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression; *Nat Neurosci*. 2013 Apr;16(4):464-72
216. Kvarata MD, Bradbrook KE, Dantrassy HM, Bailey AM, Thompson SM; Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses; *J Neurophysiol*. 2015 Sep;114(3):1713-24
217. Mark D. Kvarata, Keighly E. Bradbrook, Hannah M. Dantrassy, Aileen M. Bailey, Scott M. Thompson; Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses; *J Neurophysiol*. 2015 Sep; 114(3): 1713–1724.

218. The Nice Guideline On Treatment And Management; Depression in adults with a chronic physical health problem, 2016 dostępny on-line <https://www.nice.org.uk/guidance/cg91/evidence/full-guideline-243876061>
219. Katon, W. J. (2003) Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry*, 54, 216–226
220. Rittner, H. L., Brack, A. & Stein, C. (2003) Proalgesic and analgesic actions of immune cells. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 16, 527–533
221. Dworkin, S., Von Korff, M. & LeResche, L. (1990) Multiple pains, psychiatric and psychosocial disturbance: an epidemiological investigation. *Archives of General Psychiatry*, 47, 239–245
222. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR; Exercise therapy for chronic fatigue syndrome; *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 25;4:CD003200