

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Körperliche Aktivität als therapeutische Intervention bei Depression im Kindes- und Jugendalter

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Marie Viktoria Medele
aus Siegen

promoviert am 20. August 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch
2. Gutachter: Privatdozent Dr. rer. medic. C. J. Hautmann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Professor Dr. W. Bloch
Herr Professor Dr. Dr. P. Zimmer
Herr Dr. Sportwiss. Dipl.-Sportwiss. B. Sc. Psych. M. Oberste-Frielinghaus

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zum Eigenanteil der Arbeit

Das im Rahmen dieser kumulativen Dissertation angeführte Paper mit dem Titel „*Physical Activity for the Treatment of Adolescent Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis*“ wurde gemeinsam von Marie Medele (MM) und dem Ko-Autoren Dr. Max Oberste-Frielinghaus (MO) in geteilter Erstautorenschaft verfasst, wobei MM insgesamt den wesentlichen Teil der Arbeit leistete. Eine gemeinsame Besprechung bezüglich der Fragestellung und der Vorgehensweise erfolgte von MM zusammen mit MO sowie Professor Philipp Zimmer (PZ). Die Literaturrecherche wurde jeweils von MM sowie von MO unabhängig voneinander mit dem zuvor festgelegten Suchalgorithmus durchgeführt und daraufhin abgeglichen. Anschließend wurden ebenfalls unabhängig voneinander die verschiedenen Merkmale der gefundenen Studien extrahiert und sortiert. Eventuelle Unstimmigkeiten in den Ergebnissen wurden unter Zuhilfenahme des vollständigen Textes behoben. Kamen bei der Bewertung der Qualität der Studien beziehungsweise der Evidenz und Stärke Unstimmigkeiten auf, so wurden diese mit PZ besprochen. Auch die Schwerpunkte der Moderatorenanalyse legten MM und MO gemeinsam fest.

MM leistete weiterhin den Beitrag zur Einführung und zu Hintergrundinformationen bezüglich unseres Themas. Ebenso wurde für die Diskussion notwendige weitere Literaturrecherche zum Vergleich der Ergebnisse mit dem aktuellen Stand der Forschung von MM durchgeführt und beschrieben. Die statistische Auswertung der Daten wurde von einem weiteren Ko-Autoren Florian Javelle (FJ) durchgeführt und anschließend von MO beschrieben.

Bei der Verfassung des Papers leisteten MM und MO gleiche Anteile. MM und MO überarbeiteten die jeweiligen Textpassagen gegenseitig und konnten so gemeinsam das Paper fertigstellen und einreichen.

Nach Publikation des Papers hat MM nun eigenständig den Manteltext verfasst und wurde dabei von Professor Wilhelm Bloch (WB) unterstützt. Folglich leistete MM insgesamt den wesentlichen Teil der Arbeit.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meinem Betreuer Herrn Professor Dr. Wilhelm Bloch für die Ermöglichung meiner wissenschaftlichen Arbeit und Promotion am Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin an der Deutschen Sporthochschule Köln danken sowie für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. Philipp Zimmer danken, der mich im Rahmen dieses Projekts stets mit großen Mühen und produktiven Anregungen über den gesamten Zeitraum begleitet hat.

Danken möchte ich auch meinem Ko-Autor des Papers Dr. Max Oberste-Frielinghaus für die unkomplizierte und gute Zusammenarbeit, Geduld und Zuverlässigkeit.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und Freunden für die liebevolle und geduldige Unterstützung sowohl bei meiner Promotion als auch während des gesamten Studiums.

Widmung

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Depression	11
2.1.1. Häufigkeit und Verlauf	11
2.1.2. Klassifikation	11
2.1.3. Klinischer Verlauf	12
2.1.4. Diagnostik nach ICD-10	12
2.1.5. Diagnostische Testverfahren	13
2.1.6. Therapie nach aktueller Leitlinie	13
2.1.7. Pharmakotherapie	13
2.1.8. Therapie bei Kindern und Jugendlichen	14
2.1.9. Psychotherapie	15
2.1.10. Ökonomische Folgen	15
2.1.11. Folgen bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter	16
2.1.12. Prognose	16
2.2. Körperliche Aktivität als Therapie bei Depression	17
2.2.1. Biologischer Wirkmechanismus	17
2.2.2. Aktueller Stand der Forschung	17
2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	18
3. PUBLIKATION	19
4. DISKUSSION	37
4.1. Ergebnisse der Hauptfragestellung	37
4.2. Subgruppenanalyse	37
4.2.1. Körperliche Aktivität im Vergleich	38
4.2.2. Kontrollgruppenanalyse	38
4.2.3. Intensität der körperlichen Aktivität	39
4.2.4. Kontext der Studien	40
4.2.5. Langzeiteffekte körperlicher Aktivität	40
4.2.6. Drop-out	41

4.3.	Qualität der Evidenz	41
4.4.	Stärken und Limitationen	42
4.5.	Fazit und Ausblick	43
5.	LITERATURVERZEICHNIS	45

Abkürzungsverzeichnis

5-HT_{2C}-Rezeptor	Subtyp des 5-Hydroxytryptamin-Rezeptors
BDI-II	Beck Depressions Inventar II
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BELLA-Studie	Befragung zum seelischen Wohlbefinden und Verhalten
CBT	Kognitive Verhaltenstherapie
CDI-I	Children's Depression Inventory I
CDI-II	Children's Depression Inventory II
CDRS-R	Children's Depression Rating Scale
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche
DTK-II	Depressionstest für Kinder II
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HFmax	maximale Herzfrequenz
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
KA	Körperliche Aktivität
PEDro	Physiotherapie Evidenz Datenbank
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
TAU	Treatment As Usual
VO₂max	maximale Sauerstoffaufnahme

1. Zusammenfassung

Ein beachtlicher Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Depression kann nicht ausreichend von der leitliniengerechten Therapie profitieren. In meiner kumulativen Dissertation untersuche ich die Wirksamkeit von körperlicher Aktivität als alternative oder ergänzende Behandlungsmethode bei depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren. Zudem habe ich die Merkmale der Maßnahmen beleuchtet, die am wirksamsten zur Verringerung der Symptome beitragen, sowie die Auswirkungen methodischer Mängel in den Studien. Dabei habe ich bereits publizierte Studien in einem systematischen Review und Metaanalyse untersucht.

Methodisch wurden dazu die Datenbanken Medline, PsycINFO, SPORTDiscus, ProQuest und CENTRAL nach geeigneten Datensätzen durchsucht. Die Schätzungen der Effektgröße wurden auf der Grundlage eines Modells mit zufallsbedingten Effekten gepoolt. Eine mögliche Moderation durch Merkmale der körperlichen Aktivität wie Intensität, Art, Kontext und Zeitrahmen sowie methodischer Merkmale wie Art der Kontrollgruppe und Diagnoseinstrument zur Identifizierung der Depression bei Studienbeginn wurde anhand von Subgruppenanalysen und Meta-Regressionen untersucht. Die Sicherheit der Evidenz wurde unter Zuhilfenahme der GRADE-Methode bewertet. Diese Methode dient zur Einstufung von u.a. systematischen Übersichtsarbeiten nach Qualität der Evidenz und Stärke der Empfehlungen im Gesundheitswesen und beurteilt nach fünf Aspekten: Verzerrungsrisiko, Inkonsistenz, Indirektheit, Ungenauigkeit sowie nach möglicher Verzerrung durch einseitige Publikation. Die antidepressive Wirkung von körperlicher Aktivität zum Messzeitpunkt nach der Intervention war dabei primärer Endpunkt. Als sekundäre Endpunkte wurden die Nachhaltigkeit der Effekte nach Beendigung der Intervention mit körperlicher Aktivität und die Akzeptanz eben dieser bewertet. Insgesamt wurden 10 Studien in die qualitative und 9 Studien mit insgesamt 431 Patienten in die quantitative Analyse inkludiert.

Als Ergebnis wurde ein moderater, signifikanter, antidepressiver Effekt von körperlicher Aktivität nachgewiesen. Die Heterogenität fiel dabei gering aus. Da die eingeschlossenen Studien gravierende methodische Einschränkungen aufwiesen, wurde die Beweissicherheit auf niedrig herabgestuft. Moderatoranalysen ergaben, dass die Intensität der körperlichen Aktivität den antidepressiven Effekt signifikant beeinflusste. Darüber hinaus wurden deutlich geringere Effektgrößen in Studien gefunden, die nicht-körperliche Aktivitäten als Kontrollbehandlungen einsetzten wie beispielsweise Brettspiele, verglichen mit Studien ohne jegliche Kontrollgruppenbehandlungen. Lediglich drei Studien untersuchten die Nachhaltigkeit der Effekte nach der Beendigung der Therapie mit körperlicher Aktivität. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die antidepressive Wirkung nach dem Ende der körperlichen Betätigung weiter verstärkt. Es gab dabei keinen signifikanten Unterschied im Abbruchrisiko zwischen den Gruppen mit körperlicher Betätigung und den Kontrollgruppen.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass körperliche Aktivität bei der Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen wirksam ist. Um wirksam zu sein, sollte die körperliche Betätigung mindestens mäßig intensiv sein. Außerdem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass körperliche Aktivität unter den Studienteilnehmer*innen gut angenommen wurde. Allerdings könnte die geringe methodische Qualität der eingeschlossenen Studien zu einer Überschätzung der Wirksamkeit geführt haben. Daher sind weitere Studien mit höherer methodischer Qualität erforderlich, um die Empfehlung für Bewegungstherapien bei Kindern und Jugendlichen mit Depressionen zu bestätigen.

2. Einleitung

2.1. Depression

Die unipolare Depression ist eine schwerwiegende und häufig diagnostizierte psychische Erkrankung, die weltweit mehr als 350 Millionen Menschen betrifft ¹. Beinahe jeder Mensch erlebt im Laufe seines Lebens einzelne depressive Symptome wie Niedergeschlagenheit, Antriebslosigkeit oder Phasen der Traurigkeit in Zusammenhang mit traumatischen Erlebnissen, Stress oder Erkrankungen ². Nicht jedes Mal liegt jedoch eine klinische Depression vor, da Dauer und Intensität eine entscheidende Rolle spielen ³.

2.1.1. Häufigkeit und Verlauf

Die Prävalenz einer Depression bei Kindern und Jugendlichen variiert je nach Art der Erhebung und des Klassifikationssystems. In der landesweiten BELLA-Studie von 2007 zeigten 21,9 % aller Kinder und Jugendlichen zwischen 7 und 17 Jahren psychische Auffälligkeiten, wovon bei 5,4 % der Befragten eine Depression vorlag ⁴. Aktuell wird die Prävalenz bei Jugendlichen auf 5 bis 12 % geschätzt ⁵. Ab dem 13. Lebensjahr nimmt die Häufigkeit einer depressiven Erkrankung zu ⁶. Mädchen sind dabei häufiger betroffen als Jungen ⁷. Insgesamt erkrankt in etwa jeder zehnte Heranwachsende bis zum Alter von 18 Jahren an mindestens einer depressiven Episode ⁸.

2.1.2. Klassifikation

Depressive Störungen werden in dem derzeit noch geltendem internationalen Klassifizierungssystem ICD-10 den Affektiven Störungen zugeordnet, wie alle Veränderungen der Stimmung und des Antriebs. Dabei wird zwischen Depressiver Episode (F32), Rezidivierender depressiver Störung (F33) und Anhaltender affektiven Störung (F34) unterschieden. Davon abzugrenzen ist die Bipolare Störung (F31), bei der sich Phasen der Euphorie oder der gereizten Stimmungslage mit Phasen der Manie oder Depression abwechseln. Zusätzlich lässt sich die Depression nach Schweregrad einteilen, F32.0 bezeichnet leichte, F32.1 mittelschwere und F32.2 schwere Episoden ³.

Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass sich Depressionen bei Kindern und Jugendlichen auf vergleichbare Weise zeigen wie bei Erwachsenen. Das internationale Klassifizierungssystem ICD-10 unterscheidet aus diesem Grund nicht zwischen den Altersgruppen ⁹.

2.1.3. Klinischer Verlauf

Depressionen können mit verschiedenen Symptomvarianten und Erscheinungsformen auftreten. Vorherrschende Symptome für eine depressive Episode sind depressive und gedrückte Stimmung, Interessensverlust und Freudlosigkeit und die Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit³. Auch verminderte Konzentration, Appetitverlust, Ängste, Schuldgefühle und abnehmendes Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl können auftreten⁶. Diese Symptome können in ihrer Ausprägung variieren und bis hin zu Suizidgedanken führen¹⁰.

Bei Kindern und Jugendlichen sind die Symptome altersabhängig, nähern sich mit zunehmendem Alter jedoch denen Erwachsener an⁶. So zeigen sich ab dem Jugendalter Parallelen zur Ausprägung der Symptome einer Depression bei Erwachsenen mit Interessensverlust, Erschöpfung, Antriebslosigkeit und Freudlosigkeit¹¹. Diese Symptome lassen sich jedoch häufig nur schwer von alterstypischen, pubertären Wesenszügen unterscheiden, sodass eine Diagnosestellung teilweise verspätet oder sogar erst im Erwachsenenalter erfolgt⁹. Bei 40 bis 70 % der betroffenen Kinder und Jugendlichen liegt eine Komorbidität vor wie beispielsweise eine Angststörung, Störung des Sozialverhaltens oder eine posttraumatische Störung¹². Depressive Kinder und Jugendliche zeigen eine kürzere Dauer der depressiven Episode im Vergleich zu Erwachsenen auf, jedoch wird von einer hohen Rezidivrate ausgegangen¹³.

2.1.4. Diagnostik nach ICD-10

Der ICD-10-Klassifikation nach ist die Unterteilung von Haupt- und Zusatzsymptomen entscheidend für die Diagnosestellung³. Zu den Hauptsymptomen zählen depressive und gedrückte Stimmung, Interessensverlust und Freudlosigkeit sowie eine Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung. Zu den Zusatzsymptomen können verminderte Konzentrationsfähigkeit, reduziertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit, negative Zukunftsaussichten, Suizidgedanken, Schlafstörungen und geringerer Appetit zählen.

Zur Diagnosestellung einer depressiven Störung müssen grundsätzlich mindestens zwei Hauptsymptome für mindestens vierzehn Tage anhalten.

- *Leichte Depression*: mindestens zwei Haupt- und ein Zusatzsymptom, insgesamt vier bis fünf Symptome
- *Mittelgradige Depression*: mindestens zwei Haupt- und drei Zusatzsymptome, insgesamt sechs bis sieben Symptome
- *Schwere Depression*: mindestens drei Haupt- und vier Zusatzsymptome, insgesamt mindestens acht Symptome

2.1.5. Diagnostische Testverfahren

Bei Verdacht auf eine vorliegende Depression bei Kindern und Jugendlichen gibt es eine Reihe von Testverfahren. Zu den am häufigsten verwendeten zählen:

- Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ) ¹⁴
- Depressionstest für Kinder II (DTK-II) ¹⁵
- Beck Depressions Inventar II (BDI-II) ¹⁶
- Children's Depression Rating Scale – Revised (CDRS-R) ¹⁷
- Children's Depression Inventory (CDI-I und II) ¹⁸
- Hamilton-Fremdbeurteilungsskala ¹⁹

Liegt der Verdacht einer Depression bei Kindern und Jugendlichen vor, sollten stets fremdanamnestisch Eltern, Lehrern oder sonstigen Bezugspersonen miteinbezogen werden ⁹.

2.1.6. Therapie nach aktueller Leitlinie

Werden depressive Symptome frühzeitig erkannt, so sind sie im Allgemeinen recht gut zu therapieren ²⁰. Zu Beginn der Behandlung sollte stets ein ausführliches Aufklärungsgespräch stehen, um die Erkrankung verständlich zu erklären, Ängste zu nehmen und realistische Hoffnungen zu vermitteln ³. In Deutschland dient derzeit die S3-Leitlinie als Grundlage der Therapie ³. Dort werden im Allgemeinen drei Behandlungsphasen beschrieben: die Akuttherapie (bis zur Remission), die Erhaltungstherapie (6-18 Monate) und die Rezidivprophylaxe (1-2 Jahre). Ziele der Therapie sind:

- Verminderung der depressiven Symptome
- Verhinderung von Mortalität
- Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit
- Reduzierung der Rückfallwahrscheinlichkeit

Je nach Schwere der Symptome sind verschiedene Behandlungsoptionen von Bedeutung. Hauptansatzpunkte sind derzeit die medikamentöse und die psychotherapeutische Therapie mit verschiedenen unterstützenden Möglichkeiten.

2.1.7. Pharmakotherapie

In Deutschland sind derzeit verschiedene Medikamente zur Behandlung depressiver Symptome zugelassen. Dazu zählen trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Monoaminoxidase-Inhibitoren, selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Alpha2-Rezeptor Antagonisten, selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Melatonin-Rezeptor-Agonisten und Serotonin 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonisten. Randomisierte und placebokontrollierte Studien konnten dabei die Wirksamkeit der Antidepressiva mit einer durchschnittlichen Responderquote von 50 bis 75 % im Vergleich

zu 30 bis 40 % in der Placebo-Gruppe klinisch bestätigen²⁰. Die Wirksamkeit der Medikamente äußert sich durch Antriebssteigerung oder -dämpfung, beruhigende und angstlösende Effekte und ein allgemeines Aufhellen der Stimmung.

Jedoch sind Nebenwirkungen eine häufige Begleiterscheinung der Therapie. Diese betreffen vor allem das Herz-Kreislauf-System, das Nervensystem und die Sexualität²⁰. Bei den vegetativen Nebenwirkungen berichten die Patient*innen besonders häufig von Mundtrockenheit (bis zu 74 %) aber auch Sehstörungen, Miktionsstörungen und vermehrtes Schwitzen können auftreten²¹. Müdigkeit, verminderter Antrieb und ein Schwächegefühl treten als mögliche psychische Nebenwirkungen auf, besonders häufig unter Trizyklika und können sich so mit depressiver Symptomatik überlappen. Eine weitere unerwünschte Wirkung ist die mögliche Gewichtszunahme und -abnahme, die bei den Patient*innen mit einem besonders hohen Leidensdruck einhergeht²¹. Vor allem unter Amitriptylin, Dexepin und Mirtazipin aber auch SSRI ist das Risiko für eine Gewichtszunahme erhöht. Des Weiteren wird von einer erhöhten Sturzgefahr, Hyponatriämie, Blutungsrisiko, Herzrhythmusstörungen und sexueller Dysfunktion besonders unter SSRI und Venlafloxin berichtet. Werden Antidepressiva abrupt abgesetzt, können auch hier Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Parästhesien auftreten²¹.

2.1.8. Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Um eine akute Exazerbation verhindern zu können, ist ein frühzeitiger Beginn der Therapie anzustreben. Bei Kindern und Jugendlichen ist eine alleinige medikamentöse Therapie nicht empfohlen, sondern nur in Kombination mit einer psychotherapeutischen Behandlung¹¹. Jedoch sollte bei einer leichten Depression zunächst abwartend agiert werden mit beratender Unterstützung und unter Beobachtung der Alltagskompetenzen für einen Zeitraum von etwa sechs bis acht Wochen. Sollte jedoch eine Therapie von Nöten sein, so ist im Regelfall ein ambulantes Setting ausreichend. Liegt hingegen eine Einschränkung von Alltagskompetenzen, Suizidrisiko oder eine abnorme psychosoziale Belastung vor, sollte leitliniengemäß eine teilstationäre oder gar stationäre Therapie erfolgen²².

Während bei Erwachsenen häufig trizyklische Antidepressiva empfohlen sind, sollten sie bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der potenziell letalen Nebenwirkung im Falle einer Überdosis nicht eingesetzt werden. Vor allem Serotonin- oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI oder SNRI) finden hier Einsatz. In Deutschland ist derzeit lediglich Fluoxetin für depressive Kinder und Jugendliche ab einem Alter von acht Jahren zugelassen²². Nur unter „Off-Label-Use“ können weitere Antidepressiva verschrieben werden^{6,11}. Eine Psychotherapie sollte vor allem beim Vorliegen einer leichten bis mittelgradigen Depression alleinig erfolgen und bei einer schweren Form in Kombination mit einer medikamentösen Therapie angewandt werden²².

2.1.9. Psychotherapie

Eine weitere Therapiemöglichkeit bei Depression, die derzeit empfohlen wird, ist die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) (Evidenzgrad I). Diese Methode beeinflusst kognitive Verzerrungen und Verhaltensweisen, verbessert die Emotionsregulation und erarbeitet Bewältigungsstrategien für herausfordernde Situationen⁶. Verschiedene Meta-Analysen haben gezeigt, dass die CBT bei Erwachsenen in Ergänzung zu einer medikamentösen Therapie wirksamer ist, als die alleinige Medikamentengabe²³. Bei Kindern und Jugendlichen konnte dieser Effekt über einen längeren Zeitraum nicht sicher bestätigt werden, zeigt sich kurzfristig jedoch als effektiver²².

Neben CBT ist ein weiterer möglicher Bestandteil der Psychotherapie die interpersonelle Therapie (Evidenzgrad II), die ebenfalls als wirksam in der Akutbehandlung eingestuft wurde²⁴. Ziel der interpersonellen Therapie ist eine „kurzzeitige, pragmatisch-alltagsnahe Bearbeitung zwischenmenschlicher Dysfunktionen durch Training der interpersonellen Konfliktbewältigung und sozialen Kompetenz“²².

2.1.10. Ökonomische Folgen

Depressionen bringen nicht nur die Krankheitsbelastung für die Patient*innen selbst mit sich, sondern stellen auch eine nicht unerhebliche Beanspruchung des Gesundheits- und Rentensystems dar. Dem Statistischen Bundesamt zufolge lagen die allgemeinen Krankheitskosten für Depressionen 2020 in Deutschland insgesamt bei 9,4 Milliarden Euro, für Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren bei 186 Millionen Euro²⁵. Depressionen können die Gesundheit und die Leistungsfähigkeit der Betroffenen über das gesamte Leben hinweg erheblich beeinträchtigen. Durch das erhebliche Rezidivrisiko spielt die Erkrankung in vielen Fällen noch lange Zeit nach der letzten depressiven Episode eine entscheidende Rolle auch im beruflichen Alltag der Patient*innen. Mehrmalige Arbeitsausfälle über einen längeren Zeitraum mit allgemeiner Minderung der Arbeitsfähigkeit sind keine Seltenheit²⁰. Die erwähnten 9,4 Milliarden Euro entsprechen lediglich den direkten Krankheitskosten. Hinzu kommen die indirekten, beispielsweise durch verlorene Erwerbstätigkeitsjahre oder Arbeitsunfähigkeit. So haben Personen mit psychischen Störungen in etwa doppelt so viele Krankheitstage mit Depressionen als einer der Hauptgründe^{26,27}. Mit ca. 15.000 Frühberentungen pro Jahr zählt das Krankheitsbild der Depression zudem zu einem der Hauptgründe für Erwerbsminderungsberentungen²⁶.

2.1.11. Folgen bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter

Verschiedene Untersuchungen beschreiben einen Zusammenhang von depressiven Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter und einem erhöhten Risiko für psychische Erkrankungen und Suchtverhalten im weiteren Leben²⁸. So kann ein depressives Leiden bei Heranwachsenden zu einer verminderten Leistung in der Schule, im Haushalt und bei der Arbeit führen²⁹. Bei Kindern besonders von Bedeutung ist der Zusammenhang zwischen Depression und einem Schul-Burnout. Salmela-Aro et al. konnte zum einen nachweisen, dass Depressionen ein erhöhtes Risiko für einen Schul-Burnout birgt, zum anderen auch, dass ein Leistungsabfall und Überforderung in der Schule verstärkt Depressionen bedingen können³⁰. In einer weiteren Studie wurden depressive Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis 15 Jahren auf emotionale Entwicklung untersucht³¹. So haben die Betroffenen eher Schwierigkeiten mit der Ausbildung ihres Selbstbewusstseins sowie angemessenen Reaktionen auf emotionale Situationen und sie zeigen ein geringeres Schuldempfinden. Ein besonders bei Minderjährigen schwerwiegendes Symptom der Depression ist die Suizidalität. Bei Jugendlichen wird die Lebenszeitprävalenz für einen Suizidversuch auf ca. drei bis vier Prozent geschätzt und zählt damit zu einer der häufigsten Todesursachen in diesem Alter. Besonders Jugendliche im Alter von 15 bis 19 Jahren sind suizidgefährdet^{6,9}.

2.1.12. Prognose

Derzeit gibt es noch wenige Studien, die den Langzeitverlauf bei depressiven Kindern und Jugendlichen untersuchen¹¹. Bei leicht- bis mittelgradigen depressiven Episoden, einem frühen Behandlungsbeginn und wenig begleitenden Risikofaktoren wird eine gute Chance auf Remission vermutet¹¹. Bei einer medikamentösen Therapie der Depression bei Kindern und Jugendlichen wird von einem Ansprechen von 40 bis 70 % ausgegangen⁹. In einer Studie von 2007 lag das Ansprechen der Therapie auf eine Kombination aus Fluoxetin und kognitiver Verhaltenstherapie über den jeweiligen Monotherapien³². Auffällig war dabei jedoch, dass das Suizidrisiko unter einer Monotherapie mit Fluoxetin weniger stark sank als unter kognitiver Verhaltenstherapie oder einer Kombinationstherapie.

Das Risiko, in den nächsten 30 Jahren erneut an Depression zu erkranken, ist bei betroffenen Kindern und Jugendlichen deutlich erhöht und liegt in den ersten fünf Jahren bei bis zu 72 %³³. Wurde im Kindes- und Jugendalter eine Depression diagnostiziert, so besteht neben einem erhöhten Risiko für Depression im Erwachsenenalter ebenfalls eine größere Gefahr für die Entwicklung von Angststörungen, Nikotinabhängigkeit, Alkoholmissbrauch und Suizidverhalten. Dies zeigt eine Longitudinal-Studie über 25 Jahre von 1265 Neugeborenen in Neuseeland, die 1977 startete^{34,35}.

2.2. Körperliche Aktivität als Therapie bei Depression

2.2.1. Biologischer Wirkmechanismus

Pathophysiologisch lässt sich eine Depression unter anderem durch eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) erklären³⁶. So konnte bei Patient*innen mit diagnostizierter Depression ein erhöhter Cortisolspiegel im Speichel festgestellt werden³⁷. Dieser erhöhte Cortisolspiegel konnte nicht nur bei depressiven Erwachsenen festgestellt werden, sondern auch bei betroffenen Kindern und Jugendlichen³⁸. Wissenschaftliche Befunde legen nahe, dass mit körperlicher Aktivität (KA) dieser Dysregulation der HHN-Achse entgegengewirkt werden und die chronisch gesteigerte Stressreaktion reduziert werden kann³⁹. Welche Art, Intensität und Frequenz der Intervention am wirksamsten ist, ist aktuell jedoch noch nicht geklärt⁴⁰. Zudem spielt die Bedeutung des BDNF, Brain-derived neurotrophic factor, eine immer größere Rolle. Dieser Botenstoff ist bei Patient*innen mit diagnostizierter Depression in einer niedrigeren Konzentration im Serum zu finden als bei gesunden⁴¹. BDNF wird im Hippocampus gebildet und trägt zur Emotions- und Stressverarbeitung bei⁴².

2.2.2. Aktueller Stand der Forschung

Angesichts fehlender Therapieplätze, langer Wartezeiten für eben diese sowie nicht unerheblicher Nebenwirkungen der Pharmakotherapie werden alternative Behandlungsmethoden immer mehr Gegenstand aktueller Forschung⁴⁰. Erste Studien und Meta-Analysen legen nahe, dass KA einen positiven Effekt auf die depressive Symptomatik bei Erwachsenen hat⁴³. Andere Autoren bemängeln jedoch die Qualität der Studien und konnten keinen gesicherten positiven Effekt darstellen⁴⁴. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt hingegen die supportive Therapie mit sportlichen Aktivitäten vorzugsweise in Gruppen bei unipolarer Depression³. Bisher liegen nur wenige Meta-Analysen vor, die verschiedene sportliche Interventionen miteinander vergleichen und Auskunft über die Art und Intensität der KA geben⁴⁵. Betrachtet man aktuelle Studienergebnisse bei Erwachsenen, so findet man unterschiedliche Ergebnisse, was die Art der Intervention mit dem größten Effekt betrifft. Während einige Autoren einen geringeren Effekt bei gemischtem aeroben Training und Krafttraining im Vergleich zu Einzelinterventionen mit Krafttraining oder aerobem Training beschreiben, gibt es ebenso Publikationen, die exakt das Gegenteil aufzeigen, jedoch auch stets auf die geringe Qualität der Studien hinweisen^{43,46,47}. Auch die Intensität der KA scheint aktuell noch ungeklärt und reicht je nach Untersuchung von leicht/mäßig bis zu intensiv als effektivstes Training^{43,47}.

Aktuelle Übersichtsarbeiten, die gezielt Studien mit depressiven Kindern und Jugendlichen untersuchten, zeigen Hinweise, dass KA auch in dieser Altersgruppe einen positiven Effekt auf

die depressive Symptomatik hat ⁴⁸. Allerdings wurden auch hier Bedenken in Hinblick auf die Methodik und Qualität der Studien geäußert und die Frage nach Art und Intensität ist ungeklärt.

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Bestehende systematische Reviews und Metaanalysen geben derzeit keine Auskunft über potenzielle Moderatoren der untersuchten antidepressiven Wirkung von KA bei Kindern und Jugendlichen mit Depression. Welche Charakteristika wie Dauer, Art und Intensität einer Therapie mit KA am effektivsten ist, ist bisher noch unklar. Zudem haben einige Autoren in ihren Meta-Analysen die Qualität und teils unzulängliche Methodik der untersuchten Studien bemängelt ^{44,48}.

Diese kumulative Dissertation soll zum einen untersuchen, ob KA einen positiven Effekt auf depressive Symptome bei Kindern und Jugendlichen hat und einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung geben. Zudem wird der Fragestellung nachgegangen, ob eine Beeinflussung der Ergebnisse durch bestimmte Charakteristika der angewandten KA als Therapie stattfindet, wie beispielsweise durch die Art, Frequenz oder die Intensität der körperlichen Belastung. Des Weiteren möchte ich das von mir und meinem Kollegen Max Oberste-Frielinghaus publizierte Paper kritisch beleuchten und mögliche Limitationen und Stärken herausarbeiten ⁴⁹.

3. Publikation

Die Publikation kann auf den folgenden Seiten eingesehen werden. Der Originalartikel ist in der Online-Veröffentlichung vom 19. März 2020 in *Frontiers in Physiology* zu finden.

Oberste M, Medele M, Javelle F, Lioba Wunram H, Walter D, Bloch W, Bender S, Fricke O, Joisten N, Walzik D, Großheinrich N, Zimmer P.: *Physical Activity for the Treatment of Adolescent Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Front Physiol.* 2020 Mar 19;11:185. doi: 10.3389/fphys.2020.00185. PMID: 32265725; PMCID: PMC7096373.

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00185/full>

Neben der Einleitung und der Diskussion werden in dem Artikel die der Studie zugrunde liegenden Materialien und Methoden sowie die Ergebnisse der Studie vorgestellt.



Physical Activity for the Treatment of Adolescent Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis

Max Oberste^{1†}, Marie Medele^{2†}, Florian Javelle¹, Heidrun Lioba Wunram^{2,3}, Daniel Walter^{2,4}, Wilhelm Bloch¹, Stephan Bender², Oliver Fricke⁵, Niklas Joisten¹, David Walzik¹, Nicola Großheinrich⁶ and Philipp Zimmer^{1,7}

¹ Department of Molecular and Cellular Sport Medicine, Institute of Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany, ² Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, University of Cologne, Cologne, Germany, ³ Children's Hospital, Medical Faculty, University of Cologne, Cologne, Germany, ⁴ School of Child and Adolescent Cognitive Behavior Therapy (AKiP) at the University Hospital Cologne, Cologne, Germany, ⁵ Chair of Child and Adolescent Psychiatry, Witten/Herdecke University, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychotherapy and Child Neurology, Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Herdecke, Germany, ⁶ Department of Social Sciences, Catholic University of Applied Science of North Rhine – Westphalia, Cologne, Germany, ⁷ Department of "Performance and Health (Sports Medicine)", Institute of Sport and Sport Science, Technical University Dortmund, Dortmund, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Henner Hanssen,
University of Basel, Switzerland

Reviewed by:

Pascale Duché,
Université de Toulon, France
Jason Moran,
University of Essex, United Kingdom

*Correspondence:

Max Oberste
m.oberste@dshs-koeln.de

†These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Exercise Physiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 03 December 2019

Accepted: 17 February 2020

Published: 19 March 2020

Citation:

Oberste M, Medele M, Javelle F, Lioba Wunram H, Walter D, Bloch W, Bender S, Fricke O, Joisten N, Walzik D, Großheinrich N and Zimmer P (2020) Physical Activity for the Treatment of Adolescent Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Physiol.* 11:185. doi: 10.3389/fphys.2020.00185

Background: A noticeable proportion of adolescents with depression do not respond to guideline recommended treatment options. This systematic review and meta-analysis investigated the effectiveness of physical activity interventions as an alternative or complementary treatment for adolescents (12–18 years) with depression. The characteristics of the physical activity treatment that were most effective in reducing symptoms in adolescents with depression and the impact of methodological shortcomings in the existing research were also examined.

Methods: Medline, PsycINFO, SPORTDiscus, ProQuest, and CENTRAL were searched for eligible records. Effect size estimates were pooled based on the application of a random-effects model. Potential moderation by physical activity characteristics (i.e., intensity, type, context, and time frame) and methodological features (i.e., type of control group and diagnostic tool to identify depression at baseline) was investigated by means of subgroup analyses and meta-regressions. The certainty of evidence was assessed by the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach. The primary outcome was the antidepressant effect of physical activity at postintervention measurement time point. As secondary outcomes, the sustainability of effects after the end of physical activity treatment and the acceptability of physical activity treatments were assessed. Overall, 10 studies were included in the qualitative synthesis and 9 studies involving 431 patients were included in the quantitative synthesis.

Results: A moderate, significant antidepressant effect of physical activity was found (Hedges' $g = -0.47$, 95% CI = -0.71 to -0.24). Heterogeneity was small ($I^2 = 0.0313$, $I^2 = 27\%$, $p = 0.18$). However, the certainty of evidence was downgraded to low because the included studies contained serious methodological limitations. Moderator analyses revealed that session intensity significantly moderated the antidepressant effect of physical activity. Moreover, noticeably smaller effect sizes were found in studies that used non-physical activity sham treatments as control treatments (e.g., playing board

games), compared to studies that used no control group treatments. Only three studies assessed the sustainability of effects after the end of physical activity treatment. The results suggest that the antidepressant effects further increase after the end of physical activity interventions. There was no significant difference in dropout risk between the physical activity and control groups.

Conclusions: This review suggests that physical activity is effective in treating depression in adolescents. Physical activity sessions should be at least moderately intense [rate of perceived exertion (RPE) between 11 and 13] to be effective. Furthermore, our results suggest that physical activity treatments are well accepted. However, the low methodological quality in included studies might have led to effect overestimation. Therefore, more studies with higher methodological quality are needed to confirm the recommendation for physical activity treatments in adolescents with depression.

Keywords: adolescent, depression, physical activity, meta-analysis, moderator

INTRODUCTION

The term adolescence refers to the developmental phase between childhood and adulthood (Hopkins, 2014). During this phase of major physical, psychological, and social changes, rates of depression increase dramatically (Thapar et al., 2012; The National Institute of Mental Health, 2017), with 3 to 6% of adolescents meeting the full criteria of major depressive disorder (Satcher, 2000; Bettge et al., 2008). Both early identification and effective treatment of adolescent depression are particularly important because they can severely impede the personal and professional development of the individuals concerned (Jaffee et al., 2002; Hawton et al., 2012). If depression in adolescence is not successfully treated, there is often a recurrence of depressive episodes and chronicity in adulthood (Cook et al., 2009; Clayborne et al., 2019). Accordingly, the increased risk of suicide makes adolescent depression a potentially life-threatening condition (Hawton et al., 2012; Thapar et al., 2012).

In most countries, clinical guidelines for the treatment of adolescent depression recommend cognitive behavioral therapy (CBT) and interpersonal therapy as first-line psychotherapy. As pharmacotherapy, clinical guidelines recommend the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. Psychotherapy and pharmacotherapy can be conducted as monotherapy or as a combination of both (Emslie et al., 2002; Dolle and Schulte-Körne, 2013). Meta-analyses have shown that CBT (Klein et al., 2007; Zhou et al., 2015) and interpersonal therapy (Cuijpers et al., 2011; Zhou et al., 2015) have a moderate-to-large antidepressant effect in affected adolescents. However, psychotherapy can be inaccessible and expensive (Biddle et al., 2000; Asarnow et al., 2009). Regarding fluoxetine, a recent meta-analysis showed moderate improvements in depressive symptom severity in affected adolescents (Cipriani et al., 2016), but called the administration of pharmacotherapy into question. Pharmacotherapy entails possible side effects (e.g., Pinna, 2015; Cipriani et al., 2016). Fluoxetine and venlafaxine have been shown to be associated with an elevated risk of suicidal ideation and behavior in adolescents (Hammad et al., 2006; Bridge et al.,

2007). Overall, a noticeable proportion of adolescents suffering from depression do not respond to CBT, interpersonal therapy, and/or pharmacotherapy and continue to experience depressive symptoms (March et al., 2007).

Recently, there is a growing interest in physical activity as an alternative or complementary treatment option for adolescent depression (Oberste et al., 2018; Wunram et al., 2018). For adults suffering from depression, meta-analyses have shown moderate-to-large antidepressant effects of physical activity treatments (Cooney et al., 2013; Schuch et al., 2016; Stubbs et al., 2016). Several existing meta-analyses have examined the effects of physical activity on depressive symptom severity in a range of populations, including depressed adolescents, healthy adolescents (Carter et al., 2016), adolescents suffering primarily from a condition other than depression (Larun et al., 2008), prepubertal children (Brown et al., 2013), and adults (Bailey et al., 2018). Subgroups analyses, conducted in these meta-analyses, support the conclusion that physical activity treatments are effective and moderately alleviate symptoms in adolescents with depression. The last literature review on the topic was published in 2016 (Bailey et al., 2018). However, there is currently a paucity of meta-analytic reviews, which investigate the antidepressant effects of physical activity treatments solely in depressed adolescents.

Existing meta-analyses do not provide information regarding the potential moderators of the antidepressant effect of physical activity in adolescents with depression. For example, it remains unclear what characteristics of physical activity treatment are most effective in reducing symptoms in adolescents with depression. Similarly, the influence of methodological shortcomings on the antidepressant effect of physical activity in adolescents with depression has yet to be examined.

In this systematic review and meta-analysis, we provide an update on the research on the antidepressant effects of physical activity treatments in adolescents suffering from depression, as well as the respective meta-analytic effect estimate. Moreover, we examine potential moderation by characteristics of the applied physical activity treatment (i.e., intensity, type,

context, and time frame) and critical methodological features (i.e., type of control group and diagnostic tool to identify depression at baseline). As a main measure for the antidepressant effects of physical activity treatments, changes on continuous measures of depression symptom severity (i.e., “Children’s Depression Inventory” and “Beck Depression Inventory”) are used. Additionally, we investigate the sustainability of effects after physical activity treatment termination, the effect of physical activity treatments on remission rates, and the acceptability of physical activity treatments in adolescents with depression.

METHODS

Before conducting this review, we registered the key features on PROSPERO (registration number: CRD 42019125905). The implementation of this systematic review and meta-analysis followed the methods described in the Cochrane Handbook of Systematic Reviews (Higgins and Green, 2011) and was completed in accordance with the “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) guidelines (Moher et al., 2009, 2015). The PRISMA checklist is provided in **Supplementary Material 1** of this article.

Trial Eligibility Criteria

The eligibility criteria for this review were based on the PICOS (P - Population, I - Intervention, C - Comparison, O - Outcome(s), S - Study Design) framework (Liberati et al., 2009). The previous review identified only a small number of studies that examined the effects of physical activity interventions on depression symptom severity in depressed adolescents (Bailey et al., 2018). Therefore, to gather a sufficient number of studies for meta-analysis and subgroups analyses, eligibility criteria for this review were defined rather broadly.

Population

Studies were eligible for this review if the mean age of participants was between 12 and 18 years old and comprised participants suffering from depression at baseline. Participants’ depression at baseline had to be diagnosed via structured clinical interview, using either established diagnostic criteria or an established self-rating scale, on which participants had to reach a minimal threshold. Studies of participants suffering from additional health problems (e.g., obesity, diabetes, and cancer) were excluded.

Intervention

Studies that investigated the effect of a physical activity treatment on depressive symptom severity were included. “Physical activity” was understood to mean “[...] any bodily movement produced by the skeletal muscles that results in energy expenditure above resting levels,” as defined by the American College of Sports Medicine (Garber et al., 2011). Any physical activity intervention that fell under this definition fulfilled the intervention eligibility criterion of this review.

Comparison

Trials were eligible for this review if they compared the effects of physical activity with a control group treatment. This review examined physical activity treatments as alternative

or complementary treatment for adolescent depression. Therefore, studies were not included if control group treatments were guideline-recommended therapy options for adolescent depression (e.g., CBT or fluoxetine). Studies were not included if control group treatment significantly increased the heart rate of the control group participants. This restriction was made to be able to attribute antidepressant effects of physical activity treatment to physiological adaptations to the physical activity.

Outcome

Studies use a variety of depression scales like, for example, the “Children’s Depression Inventory” and the Beck Depression Inventory. Studies were included if they applied a continuous measure of depressive symptom severity at the postintervention measurement time point. Application of a continuous measure of depressive symptom severity was explicitly stated as eligibility criteria because depressive symptom severity was the primary outcome of this review.

Study Design

Not only randomized controlled studies (including cluster-randomized studies) but also non-randomized controlled trials were included in this review.

Search Strategy

We searched the electronic databases “Medline,” “PsycINFO,” “SPORTDiscus,” “ProQuest Dissertations and Theses,” and the “Cochrane Central Register of Controlled Trials” from inception to January 29, 2019. Search terms were selected to capture a broad range of studies that could then be evaluated more extensively. To identify relevant studies, we used the following search algorithm:

(Depress* [Title/Abstract] OR “affective symptom*” [Title/Abstract] OR “affective disorder*” [Title/Abstract] OR “mood disorder*” [Title/Abstract]) AND (child* [Title/Abstract] OR infant* [Title/Abstract] OR adolesc* [Title/Abstract] OR pubert* [Title/Abstract] OR youth* [Title/Abstract] OR girl* [Title/Abstract] OR boy* [Title/Abstract] OR school* [Title/Abstract]) AND (exercis* [Title/Abstract] OR sport* [Title/Abstract] OR “physical activity” [Title/Abstract] OR “physical exertion” [Title/Abstract] OR “physical training” [Title/Abstract] OR “physical education” [Title/Abstract] OR running [Title/Abstract] OR jogging [Title/Abstract] OR walking [Title/Abstract] OR bicycling [Title/Abstract] OR swimming [Title/Abstract] OR “strength training” [Title/Abstract]). The detailed search strategy is provided in **Supplementary Material 2** of this article.

The references of recent systematic reviews on this topic (Larun et al., 2008; Brown et al., 2013; Carter et al., 2016; Bailey et al., 2018), and the references of all included studies were also searched for eligible records. The literature search was independently conducted by two members of the review team (MO and MM). Any discrepancies between the two reviewers were resolved through consultation of the full text.

Outcome Measures and Data Extraction

Information about the publication type, study design, sample characteristics, intervention details, control group details, and outcome data at both postintervention measurement and

measurement time points with a delay after the end of the intervention was extracted. If an article did not report adequate data for meta-analysis or presented data only in a graph, the corresponding author of the respective study was contacted via email. If our data request was not met, but the article provided data in a graph, the software Web Plot Digitizer was used to obtain data from the figures (Rothagi, 2013; Tsafnat et al., 2014). If an included study compared the effect of several different physical activity treatments with a control treatment, and if these physical activity treatments did not differ in terms of the moderator variables under investigation in this review (see section Moderator Analysis below), data were combined in accordance with the procedures outlined in the Cochrane Handbook of Systematic Reviews (Higgins and Deeks, 2019). However, this applied only for one study. Mohammadi (Mohammadi, 2011) examined the effects of a tennis/badminton intervention and of a soccer/volleyball intervention against the same single control group. Because the groups were identical concerning the moderator variables tested in this review, the effects of both physical activity variants were pooled. Two members of the review team (MO and MM) independently conducted data extraction. Any inconsistencies between the two reviewers were resolved through consultation of the full text.

Risk of Bias Assessment

The risk of bias within the included studies was assessed using the “Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale.” The PEDro scale consists of the following 11 items: (1) eligibility criteria, (2) random allocation, (3) concealed allocation, (4) baseline comparability, (5) blinding of assessors, (6) completeness of follow-up, (7) intention-to-treat analysis, (8) between group statistical comparisons, (9) point estimates and variability, (10) blinding of subjects, and (11) blinding of therapists. We rated each included study based on these 11 items. A study was rated “low risk of bias” for an item if the full text report of the study clearly stated that the item requirements were fulfilled. If the full text report of the study did not clearly describe that the item requirements were met, we rated the study “high risk of bias” for that item. Two members of the review team (MO and MM) rated the included studies using the PEDro scale. The initial level of agreement between raters was excellent [intraclass correlation coefficient (ICC) = 0.91]. Any inconsistencies between raters were resolved in consultation with the third author (PZ).

Evaluation of the Certainty of Evidence

We rated the certainty of evidence, which contributed to the primary meta-analysis, using the “Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation” (GRADE) framework. The GRADE framework categorizes the certainty of evidence into one of the following four categories: “high level of certainty,” “moderate level of certainty,” “low level of certainty,” and “very low level of certainty.” The certainty of evidence is downgraded if one or more of the following shortcomings are present: “limitations in study design,” “inconsistency,” “indirectness,” “imprecision,” and “publication bias” (Schünemann et al., 2013). Two members of the review team (MO and MM) independently conducted the GRADE

rating. Any disagreements between raters were resolved in consultation with the third author (PZ).

Moderator Analysis

We investigated if (1) characteristics of the applied physical activity treatments and/or (2) methodological features of the existing research moderated the antidepressant effect of physical activity treatments. Here, we describe how the effect size estimates from the included studies were categorized into subgroups for moderator analyses.

(1) Physical Activity Characteristics

Intensity. We conducted a subgroups analysis depending on whether or not studies applied low, moderate, or vigorous intense physical activity. Low, moderate, and vigorous intensities of physical activity sessions were operationalized according to the guidelines of Norton et al. (2010). Current recommendations suggest that adolescents should daily be physically active at moderate-to-vigorous intensity for at least 60 min (U.S. Department of Health Human Services, 2018). To examine if moderate-to-vigorous intensity exercise is more efficient than low intensity physical activity concerning its antidepressant effects, we also pooled moderate and vigorous physical activity and compared it to low intensity physical activity.

Type of physical activity. We conducted a subgroups analysis depending on whether or not the nature of the various physical activity treatments was game-based or standardized (i.e., not game-based).

Time frame of physical activity treatment. Based on meta-regression, we examined the moderating potential of four aspects of the time frame of the physical activity treatments: (i) session duration, (ii) number of sessions per week, (iii) number of weeks, and (iv) total extent of the physical activity treatment (calculated as the number of weeks multiplied by the number of sessions per week multiplied by the minutes per session).

Context of the physical activity treatment. We conducted a subgroups analysis depending on whether or not study participants received only physical activity/control group treatment or additional psychological therapies and/or pharmacotherapy.

(2) Methodological Features of Existing Research

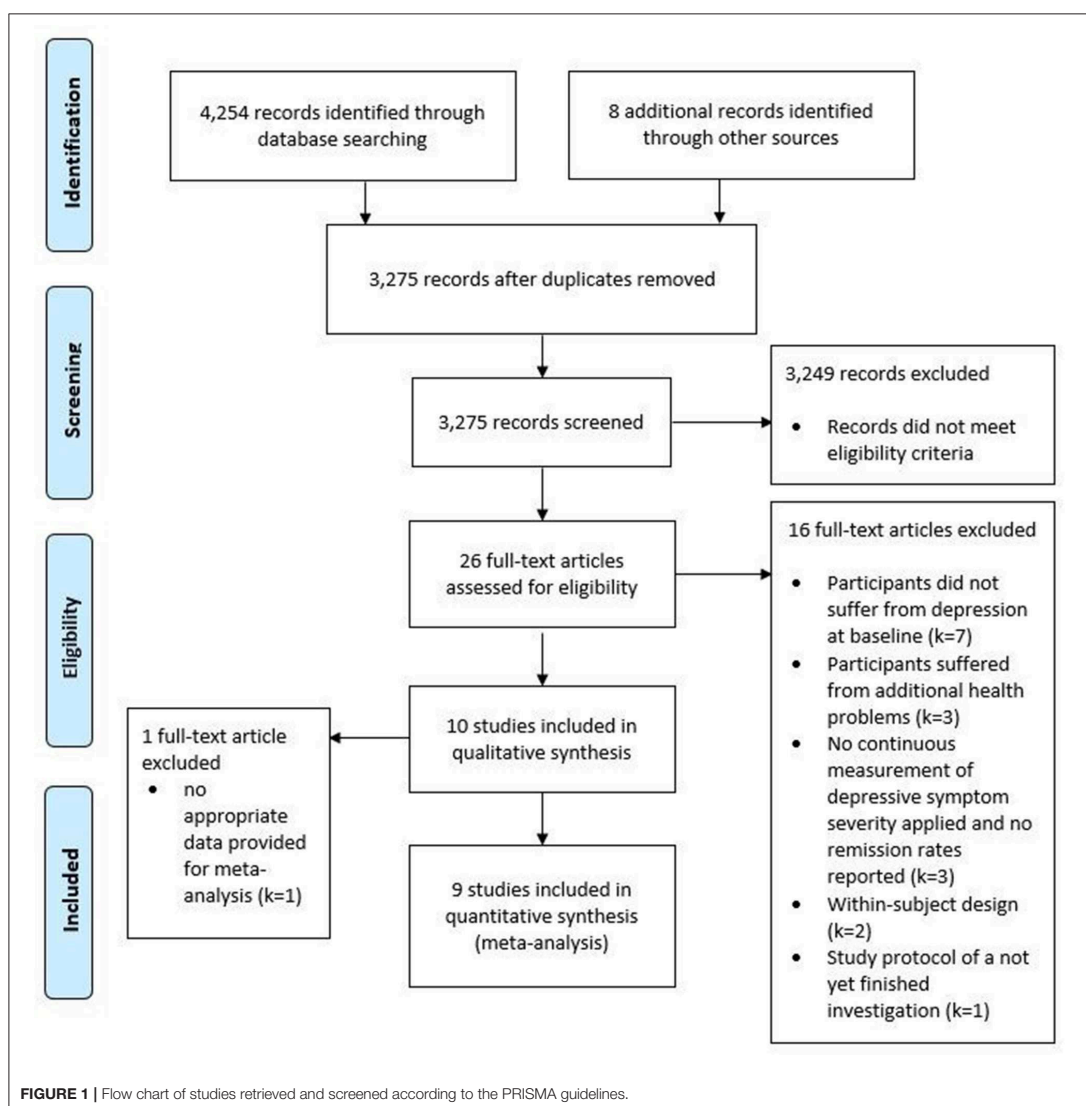
Type of control group. We conducted a subgroups analysis depending on whether or not the studies used an active or a passive control group. We defined an active control group as follows: (i) participants receiving a sham treatment with psychosocial stimulation that is comparable to that of the physical activity group and (ii) sham treatment in the control group that does not lead to a significant increase in cardiovascular activity. We defined a control group as passive if the participants in that group did not receive such a sham treatment.

Diagnostic tool to identify depression at baseline. We conducted a subgroups analysis depending on whether or not studies diagnosed depression in adolescents at baseline, by means of a structured clinical interview or with a self-rating scale.

Data Analysis

The primary meta-analysis examined the effect of physical activity treatments on depressive symptom severity in adolescents suffering from depression. To achieve this, the “bias corrected Hedges’ g standardized mean difference” (SMD) between control group and physical activity group at postintervention was calculated for each study. The “R” software package was used with established guidelines (Schwarzer et al., 2015) to pool SMDs across studies using a random effects model. The interpretation of the size of pooled SMD followed

Cohen’s classification. Consequently, SMD values of 0.2, 0.5, and 0.8 were interpreted as small, moderate, and large effect sizes, respectively (Cohen, 2013). To allow for easier interpretation, the pooled SMD was also transferred back into the units of the Beck Depression Inventory, which is a widely used scale of depression symptom severity. To achieve this, we multiplied the pooled SMD with the standard deviation of the control group of that study, which had the largest control group sample (Carter et al., 2015). It should be noted that negative SMD values express an antidepressive effect of physical activity. We quantified “between



study heterogeneity,” calculating the T^2 and the Higgins' I^2 statistic. Higgins' I^2 values of 25, 50, and 75% were interpreted as a low, moderate, and large proportion of between-study heterogeneity, respectively (Higgins et al., 2003). Indication of small-study effect was investigated using funnel plot, Egger's test of the intercept, and Duval and Tweedie's trim and fill method (Egger et al., 1997; Duval and Tweedie, 2000; Sterne et al., 2011).

We conducted sensitivity analyses by excluding studies rated “high risk of bias” on PEDro scale items and, separately, by excluding studies only published as dissertation theses. Based on subgroups analyses and meta-regressions, we examined the moderation potential of the aforementioned variables. Treatment acceptability was analyzed using dropout as a surrogate and calculated as the difference in risk of dropout between physical activity and control group for each included study. Risk difference data were pooled using the Mantel–Haenszel method with random effects (Schwarzer et al., 2015).

RESULTS

Selected Studies

The PRISMA diagram in **Figure 1** provides an overview of the selection process. The final search result comprised 10 studies to be included in the qualitative synthesis of this review. However, 1 of the 10 studies (Moghaddam et al., 2012) did not provide sufficient data for meta-analysis and the corresponding author did not reply to our data request. Hence, nine studies, containing data from 431 adolescents suffering from depression, were included in the primary meta-analysis.

Characteristics of Included Studies

Table 1 presents the characteristics of the studies that were included in the qualitative synthesis of this review.

The 10 studies included in the qualitative analysis comprised 491 adolescents suffering from depression. The sample sizes of studies ranged from 24 (51) to 100 (39) (median = 52.5, interquartile range = 36.5). Two studies recruited only female participants (Jeong et al., 2005; Dabidy Roshan et al., 2011), while one study recruited only male participants (Moghaddam et al., 2012). In total, studies recruited approximately twice as many female adolescents with depression as male. The mean age of participants in the included studies ranged from 13.63 to 17 years old.

In 6 out of the 10 studies, participants received only the physical activity treatment for their depression. All of these studies were conducted in a school environment (Burrus, 1985; Beffert, 1993; Jeong et al., 2005; Dabidy Roshan et al., 2011; Mohammadi, 2011; Moghaddam et al., 2012). In the remaining four studies, participants received psychological therapies and/or pharmacotherapy in addition to physical activity/control group treatment. These studies were conducted in clinical contexts (Basen-Engquist et al., 2013; Hughes et al., 2013; Carter et al., 2015; Wunram et al., 2018). One study did not report details about additional treatments (Moghaddam et al., 2012).

The types of applied physical activity varied widely across studies. Three studies used cycling on an ergometer (Kanner, 1990; Hughes et al., 2013; Wunram et al., 2018). Three

studies used physical activity games (e.g., football, badminton, volleyball) (Burrus, 1985; Mohammadi, 2011; Moghaddam et al., 2012). Two studies used walking/running (Burrus, 1985; Beffert, 1993). One study used circuit interval training (Carter et al., 2015), one dancing (Hughes et al., 2013), one swimming (Moghaddam et al., 2012), one track and field (Moghaddam et al., 2012), one aqua running (Dabidy Roshan et al., 2011), and one strength training on a whole-body vibration platform (Wunram et al., 2018).

Risk of Bias

All included studies described the source of recruitment of subjects and eligibility criteria for participants. Concerning the random allocation of participants into study groups, the nine included randomized controlled trials explicitly stated that allocation was random (Burrus, 1985; Kanner, 1990; Beffert, 1993; Jeong et al., 2005; Dabidy Roshan et al., 2011; Mohammadi, 2011; Moghaddam et al., 2012; Hughes et al., 2013; Carter et al., 2015). Random allocation was clearly not fulfilled in the one non-randomized controlled trial that was included in this review (Wunram et al., 2018). Group allocation was concealed in two studies (Jeong et al., 2005; Carter et al., 2015). Nine studies compared the data of treatment groups at baseline. One study fulfilled the criteria for blinding of assessors (Hughes et al., 2013). In five studies (Burrus, 1985; Beffert, 1993; Jeong et al., 2005; Mohammadi, 2011; Hughes et al., 2013), at least 85% of the participants gave data at the postintervention measurement time point (“completeness of follow-up”). Four studies (Jeong et al., 2005; Mohammadi, 2011; Carter et al., 2015; Wunram et al., 2018) conducted an intention-to-treat analysis. One study (Moghaddam et al., 2012) did not provide between group comparisons, as well as point estimates and measures of variability. **Figure 2A** summarizes the risk of bias within each study. **Figure 2B** summarizes the risk of bias across studies. None of the included studies provided blinding of subjects or blinding of therapists.

Results of Primary Meta-Analysis

As indicated above, nine out of the 10 studies provided data for the primary meta-analysis involving data of 431 patients. The nine studies included in the primary meta-analysis provided 12 effect size estimates due to the fact that three of the nine studies utilized multiple physical activity treatment groups. After pooling effect size estimates, a significant moderate antidepressant effect of physical activity treatments was found (Hedges' $g = -0.47$, 95% CI = -0.71 to -0.24). Heterogeneity was small ($T^2 = 0.0313$, $I^2 = 27%$, $p = 0.18$). This antidepressant effect corresponds to an average improvement of 3.99 points (95% CI = -6.06 to -2.04) in the Beck Depression Inventory (we used the standard deviation of the control group of included studies that had the largest sample size Carter et al., 2015 for back-transformation of pooled SMD). **Figure 3** shows the forest plot of the primary meta-analysis.

Small-Study Effect

The funnel plot, presented in **Figure 4**, shows the SMD of each individual study against its own precision (standard error).

TABLE 1 | Characteristics of trials included in the qualitative synthesis of this review.

References	Publication type	Study design	Sample description	Baseline diagnosis of depression	Exercise treatment	Control group treatment	Measurement of depression
Beffert (1993)	• Dissertation thesis	• Randomized controlled trial • 8 weeks follow-up (no group comparison)	• Non-clinical sample: US American high school students • Additional treatments: participants received no other treatment for depression • Sample size: 26 20 (f)/6 (m) • Age: 12–16 years	• Self-rating scale: Reynolds Adolescent Depression Scale (score over 75)	• 6 weeks, 20 min 3 times/week walking–running program • Intensity: 60–85% of HR _{max} → vigorous • Dropouts: none out of 15 • Attendance: not reported • Organizational form: supervised group training	• Passive control group: waitlist-control • Dropouts: none out of 11	• Self-rating scale: Reynolds Adolescent Depression Scale
Burrus (1985)	• Dissertation thesis	• Randomized controlled trial	• Nonclinical sample: US American high school students • Additional treatments: participants received no other treatment for depression • Sample size: 45 27 (f)/18 (m) • Age: 15–18 years	• Self-rating scale: Depression Adjective Checklist (score above the 93rd percentile)	• 9 weeks, 45 min 4 times/week running training • Intensity: 75% HR _{max} → vigorous • Dropouts: none out of 14 • Attendance: not reported • Organizational form: supervised group training • Nine weeks, 45 min 4 times/week weight training, softball, volleyball, and melon ball • Intensity: moderate • Dropouts: none out of 16 • Attendance: not reported • Organizational form: supervised group training	• Active control group: classes in personal safety and first aid (4x/week for 9 weeks) • Dropouts: none out of 15	• Self-rating scale: Multiscore Depression Inventory
Carter et al. (2015)	• Published in peer-reviewed journal	• Randomized controlled trial • 6 months follow-up	• Clinical sample: English adolescents receiving outpatient treatment for depression • Additional treatments: participants also received psychological therapies and, in rare cases, pharmacotherapy • Sample size: 87 68 (f)/19 (m) • Age: 15, 4 ±.95 years	• Self-rating scale: Children's depression inventory 2 (score over 14)	• 6 weeks, 60 min 2 times/week circuit interval training with strengthening and aerobic exercises • Intensity: Mean heart rate was approximately 50% of HR _{max} and mean RPE was 10 → low • Dropouts: 8 out of 44 • Attendance: Experimental group participants attended 70% of sessions • Organizational form: supervised group training	• Passive control group: treatment as usual • Dropouts: 14 out of 43	• Self-rating scale: Children's depression inventory 2
Hughes et al. (2013)	• Published in peer-reviewed journal	• Randomized controlled trial • 6 and 12 months follow-up (only remission rates reported)	• Clinical sample: US American adolescents receiving treatment for depression • Additional treatments: participants also received psychological therapies and/or pharmacotherapy • Sample size: 33 24 (f)/9 (m) • Age: 17 ± 2.34 years	• Clinical interview: DSM-IV-R criteria of Major Depressive Disorder	• 12 weeks, 35 min 3 times/week cycle ergometer training + home-based preferred physical activity • Intensity: >12 kilocalories/kilogram/week → vigorous • Dropouts: 2 out of 16 • Attendance: 77% of sessions • Organizational form: supervised group training	• Active control group: stretching and low-intense activities • Dropouts: 2 out of 14	• Observer-rating scale: Childhood Depression Rating Scale–Revised • Remission rates

(Continued)

TABLE 1 | Continued

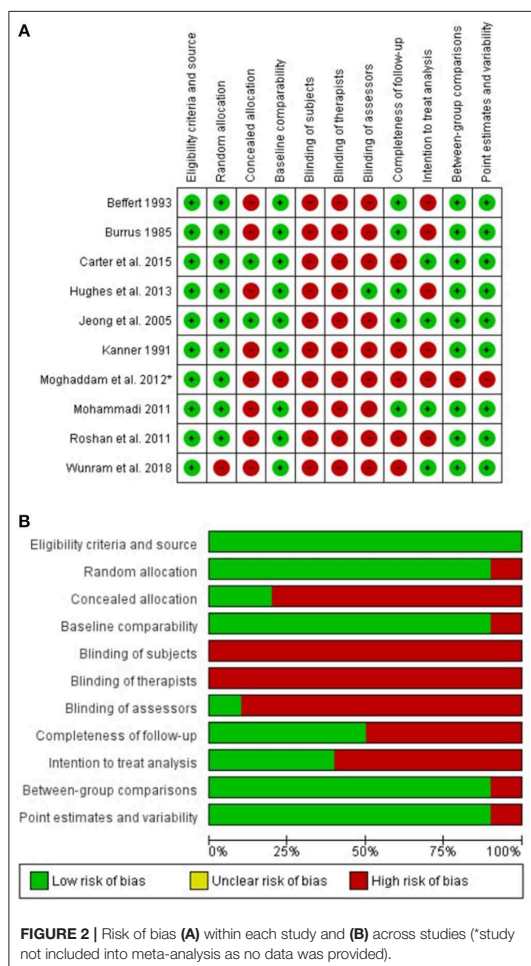
References	Publication type	Study design	Sample description	Baseline diagnosis of depression	Exercise treatment	Control group treatment	Measurement of depression
Jeong et al. (2005)	• Published in peer-reviewed journal	• Randomized controlled trial	<ul style="list-style-type: none"> • Non-clinical sample: Korean middle school students • Additional treatments: participants received no other treatment for depression • Sample size: 40 (f) • Age: 16 years (SD not reported) 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-rating scale: Beck Depression Inventory (cut-off not further described) 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 weeks, 45 min 3 times/week Dance Movement therapy • Intensity: low • Dropouts: none out of 20 • Attendance: not reported • Organizational form: supervised group training 	<ul style="list-style-type: none"> • Passive control group: no specific treatment • Dropouts: none out of 20 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-reporting scale: Depression scale of the Symptom Checklist-90-Revised
Kanner (1990)	• Dissertation thesis	• Randomized controlled trial	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical sample: US American inpatients at a psychiatric treatment center • Additional treatments: participants also received psychological therapies and/or pharmacotherapy • Sample size: 68 28 (f)/40 (m) • Age: 13.63 ± 2.58 years 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-rating scale: Children's depression inventory 2 (score over 14) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 weeks, 60 min 3 times/week cycle ergometer training • Intensity: ~60% HR_{max} → low • Dropouts: 5 out of 22 • Attendance: not reported • Organizational form: supervised group training 	<ul style="list-style-type: none"> • Active control group: board games and pool while supervised • Dropouts: 7 out of 23 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-rating scale: Children's depression inventory 2
Moghaddam et al. (2012)	• Published in peer-reviewed journal	• Randomized controlled trial	<ul style="list-style-type: none"> • Non-clinical sample: Iranian high school students • Additional treatments: not reported • Sample size: 60 (m) • Age is not reported 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-rating scale: Beck Depression Inventory (threshold not further described) 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 weeks, 90 min 2 times/week swimming • Intensity: moderate • Dropouts: not reported • Attendance: not reported • Organizational form: not reported • 12 weeks, 90 min 2 times/week track and field • Intensity: vigorous • Dropouts: not reported • Attendance: not reported • Organizational form: not reported • 12 weeks, 90 min 2 times/week football • Intensity: moderate • Dropouts: not reported • Attendance: not reported • Organizational form: not reported 	<ul style="list-style-type: none"> • Passive control group: no treatment • Dropouts: not reported 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-rating scale: Beck Depression Inventory

(Continued)

TABLE 1 | Continued

References	Publication type	Study design	Sample description	Baseline diagnosis of depression	Exercise treatment	Control group treatment	Measurement of depression
Mohammadi (2011)	• Published in peer-reviewed journal	• Randomized controlled trial	<ul style="list-style-type: none"> • Non-clinical sample: Iranian high school students • Additional treatments: participants received no other treatment for depression • Sample size: 100 (gender distribution not reported) • Age is not reported 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-rating scale: Beck Depression Inventory (threshold not further described) 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 weeks, 75 min 3 times/week soccer and volleyball • Intensity: moderate • Dropouts: none out of 40 • Attendance: not reported • Organizational form: supervised group training • 8 weeks, 75 min 3 times/week table tennis or badminton • Intensity: moderate • Dropouts: none out of 40 • Attendance: not reported • Organizational form: supervised group training 	<ul style="list-style-type: none"> • Passive control group: no treatment • Dropouts: none out of 20 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-rating scale: Beck Depression Inventory
Dabidy Roshan et al. (2011)	• Published in peer-reviewed journal	• Randomized controlled trial	<ul style="list-style-type: none"> • Non-clinical sample: Iranian high school students • Additional treatments: participants received no other treatment for depression • Sample size: 24 (f) • Age: 16.87 ± 91 years 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical interview: DSM-IV, TR criteria of Major Depressive Disorder 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 weeks, 70 min 3 times/week aqua running • Intensity: 60–70% of HR_{max} → moderate • Dropouts: none out of 12 • Attendance: not reported • Organizational form: supervised group training 	<ul style="list-style-type: none"> • Passive control group: no treatment • Dropouts: none out of 12 	<ul style="list-style-type: none"> • Observer-rating scale: Hamilton Rating Scale for Depression
Wunram et al. (2018)	• Published in peer-reviewed journal	• Non-randomized controlled trial	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical sample: German patients at a psychiatric treatment center • Additional treatments: psychotherapy, art therapy, music therapy, and pharmacotherapy • Sample size: 64.46 (f)/18 (m) • Age: 15.9 ± 1.1 years 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical interview: DSM-IV and ICD-10 criteria of Major Depressive Disorder 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 weeks, 30 min 3–5 times/week whole-body vibration strength training • Intensity: moderate • Dropouts: 3 out of 21 • Attendance: On average, patients participated in 22.1 ± 3.7 sessions • Organizational form: supervised group training • 6 weeks, 30 min. 3–5 times/week cycle ergometer training • Intensity: 3 min at 40%, 6 min at 50%, 3 min at 70–80%, 6 min at 50%, 3 min at 70–80%, and 6 min at 50% of individual VO_{2peak} → vigorous • Dropouts: 3 out of 20 • Attendance: On average, patients participated in 23.5 ± 2.5 sessions • Organizational form: supervised group training 	<ul style="list-style-type: none"> • Passive control group: treatment as usual • Dropouts: 6 out of 23 	<ul style="list-style-type: none"> • Self-rating scale: Depression Inventory for Children and Adolescents • Remission rates

f female, m male, HR_{max} maximal heart rate, RPE rate of perceived exertion, DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, ICD-10 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, VO_{2peak} peak oxygen uptake.



Visual inspection of the funnel plot does not reveal obvious asymmetry. The statistical testing of small-study effect using Egger's regression did not reach statistical significance (Egger's intercept = -0.24 , $p = 0.88$). Duval and Tweedie's trim and fill analysis identified no additional studies on the right side of the funnel plot (SE = 0.16).

Sensitivity Analysis

Outliers are commonly defined as the SMD of a study that has a confidence interval that does not overlap with the confidence interval of the pooled effect (Viechtbauer and Cheung, 2010). The forest plot in Figure 3 shows that this was not the case for any of the included studies. Therefore, sensitivity analysis by excluding outliers was not necessary.

One or more included studies were rated "high risk of bias" for the PEDro scale items "random allocation," "concealed allocation," "blinding of assessors," "completeness of follow-up," and "intention-to-treat analysis." When the only non-randomized study (Wunram et al., 2018) was excluded from analysis, the aggregated effect did not change and heterogeneity increased compared to initial analysis ($k = 10$, Hedges' $g = -0.46$, 95% CI = -0.74 to -0.17 , $p = 0.0018$, $T^2 = 0.0754$, $I^2 = 39.6\%$). When the effect size estimates of studies that were rated "high-risk of bias" on the item "completeness of follow-up" were excluded, the pooled effect only marginally changed and heterogeneity increased compared to the initial meta-analysis ($k = 6$, Hedges' $g = -0.5$, 95% CI = -0.81 to -0.18 , $p = 0.0022$, $T^2 = 0.0293$, $I^2 = 39.6\%$). A similar result was achieved when the effect size estimates from studies rated "high-risk of bias" for "intention-to-treat analysis" were excluded ($k = 5$, Hedges' $g = -0.45$, 95% CI = -0.77 to -0.13 , $p = 0.0063$, $T^2 = 0.0347$, $I^2 = 48.1\%$).

We were not able to conduct a sensitivity analysis by excluding studies rated "high risk of bias" on the items "concealed allocation" (Jeong et al., 2005; Carter et al., 2015) and "blinding of assessors" (Hughes et al., 2013) as only two studies were rated "low-risk of bias" with regards to "concealed allocation" (Jeong et al., 2005; Carter et al., 2015) and only one study had "low-risk of bias" on "blinding of assessors" (Hughes et al., 2013). When the three studies, which published their results only in form of dissertation theses, were excluded from analysis, the antidepressant effect of physical activity became slightly higher but the heterogeneity increased ($k = 7$, Hedges' $g = -0.56$, 95% CI = -0.90 to -0.23 , $p = 0.0011$, $T^2 = 0.0839$, $I^2 = 47.7\%$). The results of all sensitivity analyses are summarized in Table 2.

Moderator Analysis

The description of how effect sizes estimates from the included studies were categorized into subgroups is provided in section Moderator Analysis. A summary of our moderator analysis is presented in Table 3.

(1) Physical Activity Characteristics

Intensity. Subgroups analysis revealed a significant difference between aggregated effect sizes of studies that applied physical activity at low, moderate, or vigorous intensity (Q-between = 6.72, $df = 2$, $p = 0.03$). Pooling of data from studies that applied low intensity physical activity resulted in a very small average effect size ($k = 3$, Hedges' $g = -0.08$, 95% CI = -0.43 to 0.27 , $p = 0.83$, $T^2 = 0.0$, $I^2 = 0\%$). Pooling of data from studies that applied moderate physical activity resulted in a large effect size ($k = 4$, Hedges' $g = -0.82$, 95% CI = -1.27 to -0.36 , $p = 0.30$, $T^2 = 0.0695$, $I^2 = 18.9\%$). Pooling of data from studies that applied vigorous physical activity treatments resulted in a moderate effect size ($k = 5$, Hedges' $g = -0.51$, 95% CI = -0.88 to -0.14 , $p = 0.72$, $T^2 = 0.0$, $I^2 = 0\%$).

The comparison of effect sizes from studies that applied moderate or vigorous intensity physical activity to the effect sizes from studies that applied low intensity physical activity also reached statistical significance (Q-between = 7.27, $df = 1$,

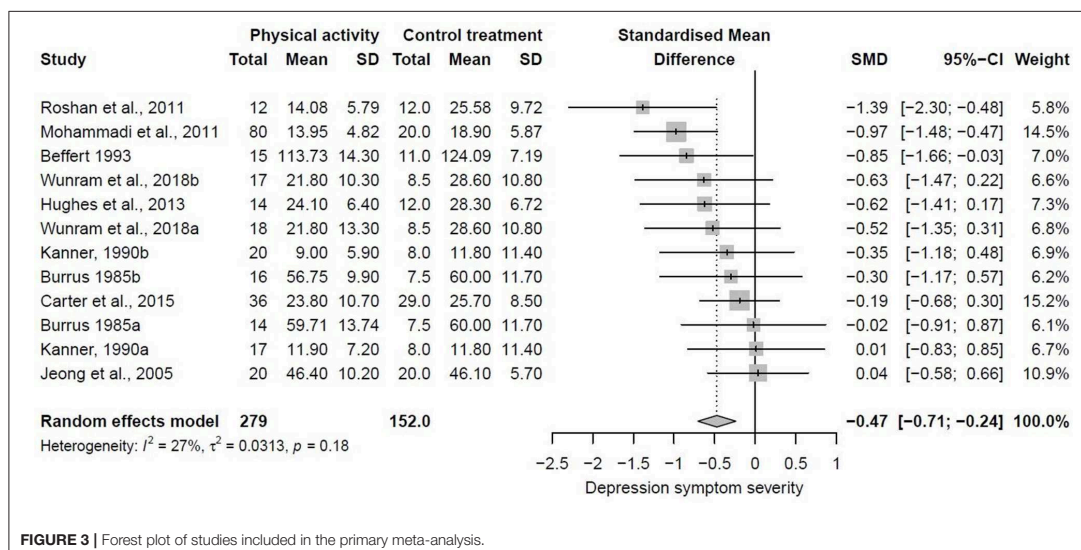


FIGURE 3 | Forest plot of studies included in the primary meta-analysis.

$p = 0.007$). Pooling of data from studies that applied moderate or vigorous intensity physical activity resulted in a moderate-to-large effect size ($k = 9$, Hedges' $g = -0.68$, 95% CI = -0.94 to -0.42 , $p \leq 0.001$, $T^2 = 0.0$, $I^2 = 0\%$). Pooling of data from studies that applied low intensity physical activity resulted in a very small effect size ($k = 3$, Hedges' $g = -0.08$, 95% CI = -0.43 to 0.27 , $T^2 = 0.0$, $I^2 = 0\%$).

Type of physical activity treatment. Subgroups analysis revealed almost identical aggregated effect sizes from studies that used game-based physical activity ($k = 3$, Hedges' $g = -0.45$, 95% CI = -1.02 to 0.12 , $p = 0.12$, $T^2 = 0.1428$, $I^2 = 68.7\%$) and studies that applied a standardized physical activity treatment without game character ($k = 9$, Hedges' $g = -0.46$, 95% CI = -0.73 to -0.18 , $p = 0.001$, $T^2 = 0.0217$, $I^2 = 6.5\%$) (Q -between = 0, $df = 1$, $p = 0.99$).

Context of the physical activity treatment. Subgroups analysis revealed a small-to-moderate antidepressant effect aggregated from studies that applied physical activity/control group treatment in addition to psychological therapies and/or pharmacotherapy (clinical context) ($k = 6$, Hedges' $g = -0.34$, 95% CI = -0.64 to -0.05 , $p = 0.0232$, $T^2 = 0$, $I^2 = 0\%$). The effect aggregated from studies that only applied physical activity/control group treatment (school environment) was moderate to large ($k = 6$, Hedges' $g = -0.58$, 95% CI = -1.03 to -0.13 , $p = 0.0063$, $T^2 = 0.1699$, $I^2 = 56.3\%$). The difference between the effect sizes of subgroups did not reach statistical significance (Q -between = 0.75, $df = 1$, $p = 0.39$).

Time frame of physical activity treatment. Meta-regression analyses revealed no relationship between any aspect of the time frame of the physical activity and antidepressant effects (session duration: Q -moderation = 0.35, $df = 1$, $p = 0.56$, $R^2 = 0\%$, number of sessions per week: Q -moderation = 0.04, $df = 1$, $p = 0.85$, $R^2 = 0\%$, number of weeks: Q -moderation = 0.24,

$df = 1$, $p = 0.63$, $R^2 = 0\%$, total extent: Q -moderation = 0.01, $df = 1$, $p = 0.98$, $R^2 = 0\%$).

(2) Methodological Features of Existing Research

Type of control group. Pooling of data from studies that compared physical activity with an active control treatment resulted in a small antidepressant effect ($k = 5$, Hedges' $g = -0.27$, 95% CI = -0.65 to 0.11 , $p = 0.16$, $T^2 = 0.0$, $I^2 = 0\%$). Pooling of data from studies that used a passive control treatment resulted in a moderate-to-large antidepressant effect ($k = 7$, Hedges' $g = -0.59$, 95% CI = -0.93 to -0.25 , $p = 0.001$, $T^2 = 0.0902$, $I^2 = 49.8\%$). The difference between the effect sizes of subgroups did not reach statistical significance (Q -between = 1.52, $df = 1$, $p = 0.22$).

Diagnostic tool to identify depression at baseline. Data aggregated from studies that diagnosed depression at baseline using a structured clinical interview resulted in a large effect ($k = 4$, Hedges' $g = -0.76$, 95% CI = -1.18 to -0.34 , $p = 0.001$, $T^2 = 0$, $I^2 = 0\%$). Data pooled from studies that used a self-rating scale for baseline diagnosis of depression resulted in a small-to-moderate effect ($k = 8$, Hedges' $g = -0.38$, 95% CI = -0.62 to -0.13 , $p = 0.002$, $T^2 = 0.0035$, $I^2 = 31.9\%$). The difference between effect size of subgroups did not reach statistical significance (Q -between = 2.43, $df = 1$, $p = 0.12$).

Analysis of the Sustainability of the Antidepressant Effects of Physical Activity

Only 3 out of the 10 studies, which were included in this review, reported data from measurement time points that were conducted after postintervention measurement time point. These data were not analyzed quantitatively due to too low statistical test power. Here, we describe the

results of the three included studies that reported data from measurement time point after postintervention measurement time point.

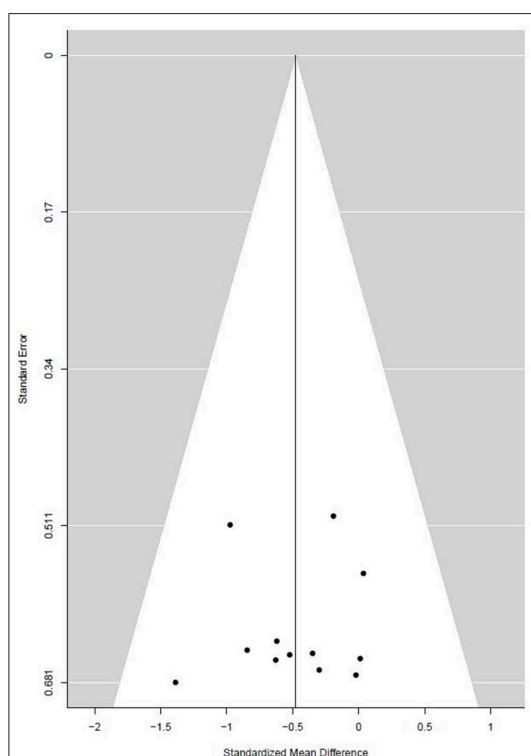


FIGURE 4 | Funnel plot of the effect size estimates of physical activity treatments on depressive symptom severity in depressed adolescents against standard error.

Only two included studies, the study from Carter and colleagues and the study from Carter et al. (2015) and Wunram et al. (2018), captured continuous measures of depressive symptom severity at measurement time points after postintervention. Moreover, Hughes et al. (2013) reported only remission rates 14 weeks after the end of physical activity intervention.

At postintervention, Carter et al. (2015) reported a small antidepressant effect of physical activity compared to a control condition (Hedges' $g = -0.19$, 95% CI = -0.68 to 0.30). After 6 months without further physical activity treatment, this antidepressant effect approached almost a moderate level (Hedges' $g = 0.39$, 95% CI = -1.00 to 0.22). Wunram et al. (2018) reported moderate antidepressant effects for whole-body vibration strength training (Hedges' $g = -0.52$, 95% CI = -1.35 to 0.31) and for ergometer training (Hedges' $g = -0.63$, 95% CI = -1.47 to 0.22) at the postintervention measurement. Five months after the end of the physical activity treatment, this effect was large for both intervention types (whole-body vibration strength training: Hedges' $g = -0.94$, 95% CI = -1.78 to -0.11 , ergometer training: Hedges' $g = -0.91$, 95% CI = -1.72 to -0.09). In the study by Hughes et al. (2013), at the postintervention measurement, 86% of the physical activity group participants no longer showed clinical signs of depression, while there was a remission rate of 50% in the control group. Fourteen weeks after the end of physical activity treatment, all physical activity group participants showed complete remission. This result remained stable until 40 weeks after the end of physical activity treatment. In the control group, 70% of participants showed complete remission at 14 weeks after the end of control treatment and 88% of participants at 40 weeks after the end of control treatment.

Analysis of the Effects of Physical Activity Interventions on Remission Rate

Only 2 (Hughes et al., 2013; Wunram et al., 2018) out of the 10 studies, which were included in this review, measured the remission rates to evaluate the antidepressant effects of their physical activity treatment in adolescents with depression. This was the study from Wunram et al. (2018) and the study from

TABLE 2 | Sensitivity analysis.

Sensitivity analyses	k	N	Hedges' g	95% CI	p-value	Heterogeneity
Primary meta-analysis	12	431	-0.47	-0.71 to -0.24	$p < 0.0001$	$Q = 15.06$, $df = 11$, $p = 0.18$, $T^2 = 0.0313$, $I^2 = 27\%$
• Random allocation: low-risk of bias	10	379	-0.46	-0.74 to -0.17	$p = 0.0018$	$Q = 14.9$, $df = 9$, $p = 0.09$, $T^2 = 0.0754$, $I^2 = 39.6\%$
• Concealed allocation: low-risk of bias ^a	2	105	-0.10	-0.49 to -0.28	-	-
• Blinding of assessors: low-risk of bias ^b	1	26	-0.62	-0.141 to 0.17	-	-
• Completeness of follow-up: low-risk of bias	6	237	-0.50	-0.83 to -0.18	$p = 0.0022$	$Q = 8.28$, $df = 5$, $p = 0.14$, $T^2 = 0.0293$, $I^2 = 39.6\%$
• Intention-to treat analysis: low risk of bias	5	257	-0.45	-0.77 to -0.13	$p = 0.0063$	$Q = 7.7$, $df = 4$, $p = 0.1$, $T^2 = 0.0347$, $I^2 = 48.1\%$
• Only peer-reviewed articles	7	308	-0.56	-0.90 to -0.23	$p = 0.0011$	$Q = 11.48$, $df = 6$, $p = 0.07$, $T^2 = 0.0839$, $I^2 = 47.7\%$

k number of effect size estimates, N number of participants, Hedges' g pooled effect size estimate, CI confidence interval.

^aThe two included studies rated low-risk of bias for "concealed allocation" are Carter et al. (2015) and Jeong et al. (2005).

^bThe only included study rated low-risk of bias for "blinding of assessors" is Hughes et al. (2013).

TABLE 3 | Moderator analysis based on the primary meta-analysis.

Sensitivity analyses	k	N	Hedges' g	95% CI	p-value	Heterogeneity	Test for subgroup difference/Meta regression
Primary meta-analysis	12	431	-0.47	-0.71 to -0.24	$p < 0.0001$	$Q = 15.06, df = 11, p = 0.18, I^2 = 0.0313, \rho^2 = 27\%$	
Methodological features:							
Type of control treatment							
• Active control group	5	124	-0.27	-0.65	$p = 0.1597$	$Q = 1.53, df = 4, p = 0.82, I^2 = 0, \rho^2 = 0\%$	Q-between = 1.52, $df = 1, p = 0.22$
• Passive control group	7	307	-0.59	to 0.11-0.93 to -0.25	$p = 0.0008$	$Q = 11.95, df = 6, p = 0.06, I^2 = 0.0902, \rho^2 = 49.8\%$	
Diagnostic tool at baseline							
• Structured clinical interview	4	102	-0.76	-1.18 to -0.34	$p = 0.0004$	$Q = 2.36, df = 3, p = 0.5, I^2 = 0, \rho^2 = 0\%$	Q-between = 2.43, $df = 1, p = 0.12$
• Self-rating scale	8	329	-0.38	-0.62 to -0.13	$p = 0.0024$	$Q = 10.28, df = 7, p = 0.17, I^2 = 0.0035, \rho^2 = 31.9\%$	
PA characteristics:							
Intensity							
• Low	3	130	-0.08	-0.43 to 0.27	$p = 0.6363$	$Q = 0.38, df = 2, p = 0.83, I^2 = 0, \rho^2 = 0\%$	Q-between = 6.72, $df = 2, p = 0.03$
• Moderate	4	174	-0.82	-1.27 to -0.36	$p = 0.0004$	$Q = 3.7, df = 3, p = 0.30, I^2 = 0.0695, \rho^2 = 18.9\%$	
• Vigorous	5	127	-0.51	-0.88 to -0.14	$p = 0.0074$	$Q = 2.11, df = 4, p = 0.72, I^2 = 0, \rho^2 = 0\%$	
Intensity_2							
• Low	3	130	-0.08	-0.43 to 0.27	$p = 0.6363$	$Q = 0.38, df = 2, p = 0.83, I^2 = 0, \rho^2 = 0\%$	Q-between = 7.27, $df = 1, p = 0.007$
• Moderate to vigorous	9	301	-0.68	-0.94 to -0.42	$p < 0.0001$	$Q = 7.41, df = 8, p = 0.49, I^2 = 0, \rho^2 = 0\%$	
Type of activity							
• Standardized PA	9	267	-0.46	-0.73 to -0.18	$p = 0.0011$	$Q = 8.55, df = 8, p = 0.38, I^2 = 0.0217, \rho^2 = 6.5\%$	Q-between = 0, $df = 1, p = 0.99$
• PA embedded in games	3	164	-0.45	-0.1.02 to 0.12	$p = 0.1184$	$Q = 6.39, df = 2, p = 0.04, I^2 = 0.1428, \rho^2 = 68.7\%$	
Context							
• PA in addition to psychological and/or pharmacotherapy	6	196	-0.34	-0.64 to -0.05	$p = 0.0232$	$Q = 2.14, df = 5, p = 0.83, I^2 = 0, \rho^2 = 0\%$	Q-between = 0.75, $df = 1, p = 0.39$
• Only PA	6	235	-0.58	-1.03 to -0.13	$p = 0.0063$	$Q = 11.45, df = 5, p = 0.04, I^2 = 0.1699, \rho^2 = 56.3\%$	
Time frame of PA treatment							
• Session duration	-	-	-	-	-	-	Q-moderation = 0.35, $df = 1, p = 0.56, I^2 = 0\%$
• Number of sessions per week	-	-	-	-	-	-	Q-moderation = 0.04, $df = 1, p = 0.85, I^2 = 0\%$
• Number of weeks	-	-	-	-	-	-	Q-moderation = 0.24, $df = 1, p = 0.63, I^2 = 0\%$
• Total extent	-	-	-	-	-	-	Q-moderation = 0.001, $df = 1, p = 0.98, I^2 = 0\%$

k number of effect size estimates, *N* number of participants, Hedges' *g* pooled effect size estimate, *CI* confidence interval, *PA* physical activity, *PA* physical activity treatment.

Hughes et al. (2013). Remission rate data of the two studies was not analyzed quantitatively due to too low statistical test power. Here, we describe the results of the two studies that reported remission rate data qualitatively.

The study by Wunram et al. (2018) reported that, at postintervention, 29.9% of ergometer group participants, 50%

of whole-body vibration strength training, and 17.6% of control group participants met criteria for remission. At 5-month follow-up, remission rates increased to 71.4, 61.5, and 25%, respectively. The remission rate data from the study by Hughes et al. (2013) is presented above (see section Analysis of Sustainability of the Anti-Depressant Effects of Physical Activity).

Analysis of Acceptability of Physical Activity Treatment

All studies that were included in quantitative analysis reported dropouts during the course of treatment. On average, the dropout rate in physical activity groups was 7.01% (95% CI = 6.06 to 7.96). In control groups, the average dropout rate was 11.49% (95% CI = 9.37 to 13.6). We found no significant difference between the dropout risk in the physical activity groups and control groups ($k = 9$, $RD = -0.02$, 95% CI = -0.07 to 0.03 , $p = 0.40$).

Analysis of Adverse Events

Two studies reported monitoring of adverse events (Hughes et al., 2013; Wunram et al., 2018). In both of these studies, neither adverse events nor serious adverse events were reported to have a relationship with physical activity.

Certainty of Evidence

We rated the certainty of evidence that contributed to the primary meta-analysis as low. Concerning “study design,” we identified serious limitations and downgraded the certainty of evidence by two levels. We did not downgrade the certainty of evidence for “inconsistency,” “indirectness,” “imprecision,” or “publication bias.” We provide a detailed description of the GRADE rating in **Supplementary Materials 3, 4** in this article.

DISCUSSION

This meta-analysis is the first to investigate the effects of physical activity treatments on depressive symptom severity solely in adolescents with depression. A moderate antidepressant effect of physical activity in comparison to control treatments was found, with a confidence interval that ranged from a small to a large effect. This antidepressant effect is clinically important as it exceeds the current definition of minimal clinical important difference (Hiroe et al., 2005).

The size of the antidepressant effect of physical activity treatments, found here, is comparable to the size of the antidepressant effects that have been reported for treatments that clinical guidelines recommend for adolescent depression (Klein et al., 2007; Cuijpers et al., 2011; Zhou et al., 2015; Cipriani et al., 2016). However, unlike pharmacotherapy, physical activity seems largely free of side effects. Neither adverse nor serious adverse events associated with physical activity treatments were reported. In fact, physical activity has additional, positive effects on somatic pathologies, such as obesity and diabetes, which are themselves often associated with depressed mood and low self-esteem (Sjöberg et al., 2005; Crow et al., 2006).

However, the promotion of physical activity as treatment for adolescent depression should be adopted with some caution. The certainty of evidence was rated as low, and the studies that we included into this meta-analysis show methodological shortcomings. Therefore, we cannot rule out that we overestimated the effect of physical activity treatments on depression symptom severity due to selection and/or detection bias in the included studies. More studies of a higher methodological quality are needed to increase the strength of any recommendation for physical activity treatments in adolescents with depression.

The findings of our primary meta-analysis confirm the results of subgroups analyses from former meta-analyses, on adolescents with depression, which investigated the antidepressant effect of physical activity in more comprehensive populations (Larun et al., 2008; Brown et al., 2013; Carter et al., 2016; Bailey et al., 2018). However, beyond the pooled effect of physical activity treatments on depressive symptom severity, in adolescents with depression, we also provide information about potential methodological and physical activity moderators. Our subgroups analysis of the type of control group treatment revealed a noticeable difference between studies that used non-physical activity sham treatments as control treatments (e.g., playing board games), compared to studies that used no control group treatments. The effect aggregated from studies that used non-physical activity sham treatments as control treatments was much smaller than the effect aggregated from studies that used no control treatment. The small number of studies included in this review and its small statistical test power may explain why the distinct difference between the applied types of control treatments did not reach statistical significance. More pronounced effects are found in studies with no control treatments, compared to studies with non-physical activity sham treatments, which suggest the existence of placebo effects in included studies with passive control groups (Stothart et al., 2014; Lindheimer et al., 2015). It is plausible that the additional attention that physical activity group participants received in studies with no control group treatment led to the overestimation of the antidepressant effect found in this meta-analysis (Lindheimer et al., 2015). More studies that investigate the antidepressant effect of physical activity treatments in adolescents with depression compared to non-physical activity sham treatments are needed.

We found that studies using a structured clinical interview at study intake achieved larger antidepressant effects than studies that used self-rating scales. The small number of studies included in this review and its small statistical test power might explain the lack of statistical significance between the effects of the subgroups. Clinical interviews are the gold standard in diagnosis of depression in adolescents (Haugen et al., 2016). At the same time, the sensitivity of most self-rating scales aiming to identify depression among adolescents is not above 75% (Salle et al., 2012). Thus, the use of clinical interviews, compared to the use of self-reports, is likely to reduce the proportion of false-positive participant diagnoses in the included studies. Participants that suffer from depression clearly benefit more from an antidepressant treatment than misdiagnosed participants do. We recommend that future studies use structured clinical interviews, conducted by blinded experts, to check if participants are eligible for study participation.

Our review indicates that the intensity of the physical activity treatment is a major moderator. Subgroups analysis showed almost no antidepressant effect for low intensity physical activity, a large effect for moderate intensity physical activity, and a moderate effect for vigorous intensity physical activity. If moderate and vigorous intensity physical activity treatments were pooled to moderate to vigorous, the advantageous effect compared to low intensity physical activity treatments became even more significant. The finding that at least

moderate intensity physical activity is needed to alleviate depressive symptoms might reflect the intensity-dependent response of physiological processes to physical activity. Several neurobiological mechanisms, which are discussed as mediators of the antidepressant effects of physical activity within the scientific community, show strong associations with physical activity intensity. These include, for example, hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity (Duclos and Tabarin, 2016), neurotrophin (Dishman, 2006; Carek et al., 2011) and growth factor expression (Krogh et al., 2014), oxidative stress, inflammatory markers (Nabkasorn et al., 2006; Carek et al., 2011; Byrne et al., 2013), and alterations of the kynurenine pathway (Agudelo et al., 2014).

The antidepressant effect does not differ between studies that used physical activity embedded in games, and studies that used standardized physical activity without game character. It seems that the additional psychosocial stimulation of physical activity games did not contribute additionally to the antidepressant effect of physical activity treatments. This result is surprising as a recent meta-analysis showed small, beneficial effects of play therapy (Zhou et al., 2015).

We found that the effect aggregated from studies in a clinical setting was noticeably smaller than the effect aggregated from studies in a school environment. In this review, all studies in clinical setting conducted physical activity/control group treatments in addition to psychological therapies and/or pharmacotherapy while included studies in the school environment conducted only physical activity/control group treatments. The fact that the antidepressant effect of physical activity remained in the presence of psychological therapies and/or pharmacotherapy suggests that physical activity may effectively complement the existing treatments that clinical guidelines recommend for the therapy of adolescent depression.

None of the aspects of the time frame of the physical activity treatment under investigation moderated the antidepressant effect of physical activity in adolescents with depression. This may mean that the antidepressant effect of physical activity quickly becomes apparent. The minimum session duration (20 min), minimum frequency per week (2 times per week), minimum number of weeks (6 weeks), and minimum total extent (360 min) applied in included studies may be sufficient to achieve effects. However, the small amount of data on this question makes this inference quite speculative. More studies that investigate the influence of the time frame of physical activity treatments are needed in order to make physical activity treatments as efficient as possible.

The low number of studies that applied measurement time points that were conducted after postintervention did not allow for a quantitative analysis of the sustainability of physical activity antidepressant effects. However, the three studies with measurement time points that were conducted after postintervention indicate further development of the antidepressant effects of physical activity intervention between the end of treatment and following measurement time points. Physical activity treatments seem to alleviate depressive symptom severity long after the ending of the respective treatment. One possible reason for this might be that participants maintain

regular physical activity after the end of the treatment. However, to the best of our knowledge, data regarding changes of the physical activity behavior due to physical activity treatment in adolescents with depression are lacking until today.

Finally, yet importantly, our results show that adolescents with depression tolerate physical activity very well. In fact, the difference between dropout risk in physical activity groups and in control groups, found here, is lower than those reported for psychological therapies (de Haan et al., 2013) and for pharmacotherapy with selective serotonin reuptake inhibitors (Hetrick et al., 2012). This finding clearly indicates the feasibility of incorporating physical activity treatment in existing clinical treatment programs for adolescent depression.

CONCLUSION

This meta-analysis indicates that physical activity treatments may be effective in alleviating depressive symptom severity among adolescents suffering from depression, either as an alternative or additional treatment option. However, our findings should be interpreted with caution. Concerns about the methodological quality of existing research restrict the certainty of evidence. Moreover, our results raise concerns about placebo effects in existing research. Moderator analyses indicate that physical activity should be of at least moderate intensity to alleviate depressive symptoms in affected adolescents. At the same time, embedding physical activity in games does not seem to be a prerequisite for antidepressant effects. Aspects of the time frame of physical activity treatments were not associated with the antidepressant effect of physical activity. Future studies should use structured interviews, conducted by blinded experts, to check if participants are eligible for study participation. Finally, we found that adolescents with depression tolerate physical activity very well.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MO, MM, NJ, and DW performed material preparation and data collection. MO, MM, FJ, WB, and PZ performed the data analyses. HL, DW, SB, OF, and NG provided background knowledge about psychopharmaceutical and psychotherapeutic treatment of adolescent depression. MO and MM wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to the study conception and design, commented on previous versions of the manuscript, and read and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Mrs. Rozeta Levkovska and Matthew Watson for proofreading.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00185/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Agudelo, L. Z., Femenia, T., Orhan, F., Porsmyr-Palmertz, M., Gojny, M., Martinez-Redondo, V., et al. (2014). Skeletal muscle PGC-1 α modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell* 159, 33–45. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.051
- Asarnow, J., Emslie, G., Clarke, G., Wagner, K., and Sprito, A. (2009). Treatment of selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression in adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 48, 330–339. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181977476
- Bailey, A. P., Hetrick, S. E., Rosenbaum, S., Purcell, R., and Parker, A. G. (2018). Treating depression with physical activity in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychol. Med.* 48, 1068–1083. doi: 10.1017/S0033291717002653
- Basen-Engquist, K., Carmack, C. L., Li, Y., Brown, J., Jhingran, A., Hughes, D. C., et al. (2013). Social-cognitive theory predictors of exercise behavior in endometrial cancer survivors. *Heal Psychol.* 32, 1137–1148. doi: 10.1037/a0031712
- Beffert, J. W. (1993). Aerobic exercise as treatment of depressive symptoms in early adolescents. *ProQuest Diss Theses* Available online at: <https://search.proquest.com/docview/30407385?accountid=10218>
- Bettge, S., Wille, N., Barkmann, C., Schulte-Markwort, M., and Ravens-Sieberer, U. (2008). Depressive symptoms of children and adolescents in a german representative sample: results of the BELLA study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 17, 71–81. doi: 10.1007/s00787-008-1008-x
- Biddle, S., Fox, K. R., Boutcher, S. H., and Stephen, H. (2000). *Physical Activity and Psychological Well-Being*. London; New York, NY: Routledge.
- Bridge, J. A., Iyengar, S., Salary, C. B., Barbe, R. P., Birmaher, B., Pincus, H. A., et al. (2007). Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. *JAMA* 297:1683. doi: 10.1001/jama.297.15.1683
- Brown, H. E., Brown, W. J., Pearson, N., Biddle, S. J. H., and Braithwaite, R. E. (2013). Physical activity interventions and depression in children and adolescents. *Sport Med.* 43, 195–206. doi: 10.1007/s40279-012-0015-8
- Burrus, M. J. (1985). *The effects of a running treatment program on depressed adolescents* (Dissertation 45), Miami, FL, United States.
- Byrne, M. L., O'Brien-Simpson, N. M., Reynolds, E. C., Walsh, K. A., Laughton, K., Waloszek, J. M., et al. (2013). Acute phase protein and cytokine levels in serum and saliva: a comparison of detectable levels and correlations in a depressed and healthy adolescent sample. *Brain Behav. Immun.* 34, 164–175. doi: 10.1016/j.bbi.2013.08.010
- Carek, P. J., Laibstain, S. E., and Carek, S. M. (2011). Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int. J. Psychiatry Med.* 41, 15–28. doi: 10.2190/PM.41.1.c
- Carter, T., Guo, B., Turner, D., Morris, I., Khalil, E., Brighton, E., et al. (2015). Preferred intensity exercise for adolescents receiving treatment for depression: a pragmatic randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 15:247. doi: 10.1186/s12888-015-0638-z
- Carter, T., Morris, I. D., Meade, O., and Callaghan, P. (2016). The effect of exercise on depressive symptoms in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 55, 580–590. doi: 10.1016/j.jaac.2016.04.016
- Cipriani, A., Zhou, X., Del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C., et al. (2016). Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 388, 881–890. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30385-3
- Clayborne, Z. M., Varin, M., and Colman, I. (2019). Systematic review and meta-analysis: adolescent depression and long-term psychosocial outcomes. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 58, 72–79. doi: 10.1016/j.jaac.2018.07.896
- Cohen, J. (2013). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd Edn*. Hoboken, NJ: Taylor and Francis. Available online at: <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1192162>
- Cook, M. N., Peterson, J., and Sheldon, C. (2009). Adolescent depression: an update and guide to clinical decision making. *Psychiatry (Edgmont)* 6, 17–31.
- Cooney, G., Dwan, K., Greig, C., Lawlor, D., Rimer, J., Waugh, F., et al. (2013). Exercise for depression (Review) summary of findings for the main comparison. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9:CD004366. doi: 10.1002/14651858.CD004366.pub6
- Crow, S., Eisenberg, M. E., Story, M., and Neumark-Sztainer, D. (2006). Psychosocial and behavioral correlates of dieting among overweight and non-overweight adolescents. *J. Adolesc. Heal* 38, 569–574. doi: 10.1016/j.jadohealth.2005.05.019
- Cuijpers, P., Geraedts, A. S., Van Oppen, P., Andersson, G., Markowitz, J. C., and Van Straten, A. (2011). Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 168, 581–592. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10101411
- Dabidy Roshan, V., Pourasghar, M., and Mohammadian, Z. (2011). The Efficacy of intermittent walking in water on the rate of MHPG sulfate and the severity of depression. *Iran J. Psychiatry Behav. Sci.* 5, 26–31.
- de Haan, A. M., Boon, A. E., de Jong, J. T. V. M., Hoeve, M., and Vermeiren, R. R. J. M. (2013). A meta-analytic review on treatment dropout in child and adolescent outpatient mental health care. *Clin. Psychol. Res.* 33, 698–711. doi: 10.1016/j.cpr.2013.04.005
- Dishman, R. K. (2006). The new emergence of exercise neurobiology. *Scand. J. Med. Sci. Sport* 16, 379–380. doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00609.x
- Dolle, K., and Schulte-Körne, G. (2013). The treatment of depressive disorders in children and adolescents. *Dtsch. Arztebl. Int.* 110, 854–860. doi: 10.3238/arztebl.2013.0854
- Duclos, M., and Tabarin, A. (2016). Exercise and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front. Horm. Res.* 47, 12–26. doi: 10.1159/000445149
- Duval, S., and Tweedie, R. (2000). Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 56, 455–463. doi: 10.1111/j.0006-341X.2000.00455.x
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., Minder, C., and Smith, G. D. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br. Med. J.* 7109, 629–634. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629
- Emslie, G. J., Heiligenstein, J. H., Wagner, K. D., Hoog, S. L., Ernest, D. E., Brown, E., et al. (2002). Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 41, 1205–1215. doi: 10.1097/00004583-200210000-00010
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I.-M., et al. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1334–1359. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213f6fb
- Hammad, T. A., Laughren, T., and Racoosin, J. (2006). Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 63:332. doi: 10.1001/archpsyc.63.3.332
- Haugen, W., Haavet, O. R., Sirpal, M. K., and Christensen, K. S. (2016). Identifying depression among adolescents using three key questions: a validation study in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 1, 65–70. doi: 10.3399/bjgp16X683461
- Hawton, K., Saunders, K. E. A., and O'Connor, R. C. (2012). Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet* 379, 2373–2382. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60322-5
- Hetrick, S. E., McKenzie, J. E., Cox, G. R., Simmons, M. B., and Merry, S. N. (2012). Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11:CD004851. doi: 10.1002/14651858.CD004851.pub3
- Higgins, J. P., and Deeks, J. J. (2019). "Selecting Studies and Collecting Data," in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0*, eds J. P. Higgins and S. Green (West Sussex: The Cochrane Collaboration), 151–183. doi: 10.1002/9780470712184.ch7
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., and Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses testing for heterogeneity. *BMJ* 327, 557–560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
- Higgins, J. P. T., and Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration. Available online at: www.handbook.cochrane.org
- Hiroe, T., Kojima, M., Yamamoto, I., Nojima, S., Kinoshita, Y., Hashimoto, N., et al. (2005). Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res.* 135, 229–235. doi: 10.1016/j.psychres.2004.03.014
- Hopkins, J. R. (2014). *Adolescence - The Transitional Years*. New York, NY: Academic Press.
- Hughes, C. W., Barnes, S., Barnes, C., Defina, L. F., Nakonezny, P., and Emslie, G. J. (2013). Depressed Adolescents Treated with Exercise (DATE): a pilot randomized controlled trial to test feasibility and establish preliminary

- effect sizes. *Ment. Health Phys. Act* 6, 1–32. doi: 10.1016/j.mhpa.2013.06.006
- Jaffee, S. R., Moffitt, T. E., Caspi, A., Fombonne, E., Poulton, R., and Martin, J. (2002). Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 215–222. doi: 10.1001/archpsyc.59.3.215
- Jeong, Y. J., Hong, S. C., Myeong, S. L., Park, M. C., Kim, Y. K., and Suh, C. M. (2005). Dance movement therapy improves emotional responses and modulates neurohormones in adolescents with mild depression. *Int. J. Neurosci.* 115, 1711–1720. doi: 10.1080/00207450590958574
- Kanner, K. D. (1990). *High Versus Low-Intensity Exercise as Part of an Inpatient Treatment Program for Childhood and Adolescent Depression*. Available online at: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=sph&AN=SPH292985&site=ehost-live>
- Klein, J. B., Jacobs, R. H., and Reinecke, M. A. (2007). Cognitive-behavioral therapy for adolescent depression: a meta-analytic investigation of changes in effect-size estimates. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 46, 1403–1413. doi: 10.1097/chi.0b013e3180592aaa
- Krogh, J., Rostrup, E., Thomsen, C., Elfving, B., Videbeck, P., and Nordentoft, M. (2014). The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophins in patients with major depression—A randomized clinical trial. *J. Affect. Disord.* 165, 24–30. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.041
- Larun, L., Nordheim, L. V., Ekeland, E., Hagen, K. B., and Heian, F. (2008). Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, 1–49. doi: 10.1002/14651858.CD004691.pub2/abstract
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* 62, e1–34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
- Lindheimer, J. B., O'Connor, P. J., and Dishman, R. K. (2015). Quantifying the placebo effect in psychological outcomes of exercise training: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 45, 693–711. doi: 10.1007/s40279-015-0303-1
- March, J. S., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., et al. (2007). The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 1132–1143. doi: 10.1001/archpsyc.64.10.1132
- Moghaddam, J. B., Hefzolllesan, M., and Salehian, M. H. (2012). Effect of different exercises on reducing male students depression. *Ann. Biol. Res.* 3, 1231–5.
- Mohammadi, M. (2011). A study and comparison of the effect of team sports (soccer and volleyball) and individual sports (table tennis and badminton) on depression among high school students. *Aust. J. Basic Appl. Sci.* 5, 1005–1011.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., and Group, T. P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 6:e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., et al. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1
- Nabkasorn, C., Miyai, N., Sootmongkol, A., Junprasert, S., Yamamoto, H., Arita, M., et al. (2006). Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *Eur. J. Public Health* 16, 179–184. doi: 10.1093/eurpub/ckl159
- Norton, K., Norton, L., and Sadgrove, D. (2010). Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J. Sci. Med. Sport* 13, 496–502. doi: 10.1016/j.jsams.2009.09.008
- Oberste, M., Großheinrich, N., Wunram, H., Graf, J. L., Ziemendorf, A., Meinhardt, A., et al. (2018). Effects of a 6-week, whole-body vibration strength-training on depression symptoms, endocrinological and neurobiological parameters in adolescent inpatients experiencing a major depressive episode (the “Balancing Vibrations Study”): study protocol for a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Trials* 19:347. doi: 10.1186/s13063-018-2747-8
- Pinna, G. (2015). *Fluoxetine: Pharmacology, Mechanisms of Action and Potential Side Effects*. Available online at: [https://books.google.de/books?id=v4wFrgEACA&dq=fluoxetine+\\$+side-effects&hl=de&sa=X&ved=0ahUKEWiyqmFoJBYAhUEKFAKHc4VC_8Q6AEIKDAA](https://books.google.de/books?id=v4wFrgEACA&dq=fluoxetine+$+side-effects&hl=de&sa=X&ved=0ahUKEWiyqmFoJBYAhUEKFAKHc4VC_8Q6AEIKDAA) (accessed December 19, 2017)
- Rothagi, A. (2013). *Web Plot Digitizer*. Available online at: <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/>
- Salle, E., Rocha, N. S., and Nunes, C. (2012). Depression rating scales as screening tools for depression in high school students Escalas psicométricas como instrumentos de rastreamento para depressão em estudantes do ensino médio. *Arch. Clin. Psychiatry* 39, 24–27. doi: 10.1590/S0101-60832012000100005
- Satcher, D. S. (2000). Executive summary: a report of the surgeon general on mental health. *Public Health Rep.* 115, 89–101. doi: 10.1093/phr/115.1.89
- Schuch, F. B., Vancampfort, D., Richards, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., and Stubbs, B. (2016). Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *J. Psychiatr. Res.* 77, 42–51. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.023
- Schünemann, H. J., Brozek, J., and Guyatt, G. (eds.) (2013). *Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using the GRADE Approach*. The Grade Working Group. Available online at: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- Schwarzer, G., Carpenter, J. R., and Rücker, G. (2015). *Meta-Analysis With R*. Heidelberg: Springer.
- Sjöberg, R. L., Nilsson, K. W., and Leppert, J. (2005). Obesity, shame, and depression in school-aged children: a population-based study. *Pediatrics* 116, e389–e392. doi: 10.1542/peds.2005-0170
- Sterne, J. A. C., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P. A., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., et al. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 343, 1–8. doi: 10.1136/bmj.d4002
- Stothart, C. R., Simons, D. J., Boot, W. R., and Kramer, A. F. (2014). Is the effect of aerobic exercise on cognition a placebo effect? *PLoS ONE* 9:e109557. doi: 10.1371/journal.pone.0109557
- Stubbs, B., Koyanagi, A., Schuch, F. B., Firth, J., Rosenbaum, S., Veronese, N., et al. (2016). Physical activity and depression: a large cross-sectional, population-based study across 36 low- and middle-income countries. *Acta Psychiatr. Scand.* 134, 546–556. doi: 10.1111/acps.12654
- Thapar, A. T., Collishaw, S., Pine, D. S., and Thapa, A. K. (2012). Depression in adolescence. *Lancet* 379, 1056–1067. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60871-4
- The National Institute of Mental Health (2017). *NIMH » Major Depression*. The National Institute of Mental Health. Available online at: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml>
- Tsafnat, G., Glasziou, P., Choong, M. K., Dunn, A., Galgani, F., and Coiera, E. (2014). Systematic review automation technologies. *Syst. Rev.* 3, 1–15. doi: 10.1186/2046-4053-3-74
- U.S. Department of Health and Human Services (2018). *2018 Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edn*. St. Louis, MO: Washington University, Department of Psychology. doi: 10.1115/1.802878.ch1
- Viechtbauer, W., and Cheung, M. W.-L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res. Synth. Methods* 1, 112–125. doi: 10.1002/jrsm.11
- Wunram, H. L., Hamacher, S., Hellmich, M., Volk, M., Jänicke, F., Reinhard, F., et al. (2018). Whole body vibration added to treatment as usual is effective in adolescents with depression: a partly randomized, three-armed clinical trial in inpatients. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 27, 645–662. doi: 10.1007/s00787-017-1071-2
- Zhou, X., Hetrick, S. E., Cuijpers, P., Qin, B., Barth, J., Whittington, C. J., et al. (2015). Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 14, 207–222. doi: 10.1002/wps.20217

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Oberste, Medele, Javelle, Lioba Wunram, Walter, Bloch, Bender, Fricke, Joisten, Walzik, Großheinrich and Zimmer. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

4. Diskussion

Die Ergebnisse unserer Meta-Analyse zeigen einen statistisch signifikanten Rückgang der depressiven Symptome durch Interventionen mit KA. Diese Ergebnisse sind insgesamt kongruent mit denen früherer Meta-Analysen ^{48,50-52}. Subgruppenanalysen zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Effektgröße bei der Analyse von Variationen im Zeitrahmen, sondern lediglich bei der Betrachtung der Intensität. Dabei zeigte moderate KA den größten Effekt ⁴⁹. Aufgrund der insgesamt mäßigen bis geringen Qualität der Evidenz sollten die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

4.1. Ergebnisse der Hauptfragestellung

Die Hauptfragestellung ergab, dass KA als Behandlung bei depressiven Kindern und Jugendlichen einen moderaten Effekt im Vergleich zu Kontrollbedingungen bewirkt ⁴⁹. Diese Ergebnisse stimmen insgesamt mit den bisher publizierten Übersichtsarbeiten anderer Autoren überein, unterschieden sich jedoch auch in einigen Aspekten. Bailey et al. und Larun et al. fanden etwas größere Effekte, Carter et al. sehr ähnliche und nur Brown et al. berichteten von einem geringeren Effekt ^{48,50-53}. Alle Autoren wiesen jedoch auch darauf hin, dass die Ergebnisse nicht überinterpretiert werden sollten, da die Qualität der Evidenz aufgrund der kleinen Anzahl der eingeschlossenen Studien und der insgesamt geringen Qualität niedrig sei. Der von uns berechnete Effekt von KA auf depressive Symptome bei Kindern und Jugendlichen fiel ähnlich stark aus wie unter Therapie nach aktueller Leitlinie ^{49,54,55}. Jedoch präsentiert sich KA gerade im Vergleich zur Pharmakotherapie als frei von Nebenwirkungen, da es in den von uns untersuchten Studien zu keinen unerwünschten Ereignissen kam, wovon auch in neueren Untersuchungen berichtet wird ^{49,56,57}. Es scheint viel mehr, als habe KA bei Kindern und Jugendliche zudem positive Nebeneffekte auf beispielsweise Übergewicht oder Diabetes, die als Krankheit an sich auch Auslöser für depressive Symptome sein können ^{58,59}.

4.2. Subgruppenanalyse

Unsere Analyse unterscheidet sich von bereits publizierten durch weitere Untersuchung eines breiten Spektrums an methodischen Merkmalen wie Stichproben, Messungen und Art der Kontrolle. Der relativ kleine Datensatz erschwert jedoch eine Verallgemeinerung der Ergebnisse aufgrund des begrenzten Umfangs sowie des hohen Risikos für ungenaue Daten

⁴⁹

4.2.1. Körperliche Aktivität im Vergleich

Während es größere und auch allgemein mehr Studien zur Wirkung von KA auf depressive Symptome bei Erwachsenen gibt, sind die Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen insgesamt kongruent und zeigen sogar einen etwas größeren Effekt^{47,49,60}. Vergleicht man die Wirkung von KA auf depressive Symptome mit einer psychologischen oder pharmakologischen Therapie bei Kindern und Jugendlichen, so gibt es bisher keine Belege zugunsten einer der beiden Therapieoptionen⁴⁹. Bislang gibt es jedoch auch keine Studie mit einem direkten Vergleich. Hinsichtlich der Wirkung von CBT wurde im Rahmen weiterer Publikationen ein moderater Effekt bei der Verringerung akuter depressiver Symptome im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt, jedoch war sie nicht wirksamer als ein Placebo⁶¹. In Kombination mit Medikamenten war der Rückgang der depressiven Symptome größer als bei Patient*innen, die ausschließlich Medikamente einnahmen^{62,63}. Trizyklische Antidepressiva zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe wenig bis gar keine Wirkung und nur für Fluoxetin gab es konsistente Hinweise auf einen Rückgang der depressiven Symptome^{63,64}. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass KA eine ernstzunehmende alternative Behandlungsoption sein kann. Da es jedoch bisher noch keinen direkten Vergleich zwischen der Wirkung von KA, CBT und pharmakologischer Behandlung gibt, kann man auch hier erneut lediglich spekulieren.

4.2.2. Kontrollgruppenanalyse

Bei genauerer Betrachtung der Art der Kontrollgruppe wurde zwischen aktiver Kontrollbehandlung und passiver Kontrolle/Behandlung wie üblich (Treatment As Usual = TAU) unterschieden. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied in der Effektgröße⁴⁹. Während wir im Vergleich zur aktiven Kontrollbehandlung einen geringeren Effekt feststellten, war dieser im Vergleich zur passiven Kontrolle beziehungsweise TAU signifikant größer. Dieses Ergebnis war aufgrund der geringen Anzahl an Studien statistisch nicht signifikant, ist jedoch übereinstimmend mit der Arbeit von Bailey et al. die einen ähnlichen Effekt beschrieben⁴⁸. Allerdings ist zu beachten, dass in dieser Subgruppenanalyse auch Patient*innen über 18 Jahren eingeschlossen und keine Subgruppe nach Alter in Bezug auf diesen Aspekt gebildet wurde. Es könnte sein, dass bei jüngeren Menschen im Gegensatz zu Erwachsenen andere Aspekte der Intervention einen Einfluss auf die depressiven Symptome haben. Eine Erklärung könnte die soziale Interaktion mit anderen Jugendlichen sein, die unter ähnlichen Gesundheitsproblemen leiden. Dies könnte eine allgemeine antriebssteigernde Wirkung haben, ablenkend wirken und ein Gefühl der Selbstverwirklichung erzeugen und somit den größeren Effekt erklären⁶⁵. An diesem Punkt können wir über den Mechanismus, warum Depressionen nach KA abnehmen, nur spekulieren, da er bisher nur unzureichend erforscht ist. Es wird, wie in der Einleitung bereits beschrieben, vermutet, dass KA einen

positiven Einfluss auf verschiedene neurobiologische und psychosoziale Mechanismen hat, die eine reduzierende Wirkung auf depressive Symptome haben^{40,66}. Es gibt keine eindeutigen Erklärungen, die auch die unterschiedlichen Effekte von KA im Vergleich zur Art der Kontrolle erklären könnten, weshalb weitere Arbeiten zur Klärung dieser Frage erforderlich sind.

4.2.3. Intensität der körperlichen Aktivität

Bei genauerer Betrachtung der Intensität der Interventionen entdeckten wir eine erhebliche Diskrepanz in den Ergebnissen, die auch statistisch signifikant ausfiel⁴⁹. Bei der Einordnung der Intensitäten wurde sich dabei an den Richtlinien von Norton et al. orientiert und die Intensität, sofern mithilfe dieser Parameter gemessen, anhand der maximalen Herzfrequenz (HFmax) beziehungsweise Sauerstoffaufnahme (VO₂max) bestimmt⁶⁷. Während in Studien mit einer Intervention von geringer Intensität fast kein Unterschied zur Kontrollgruppe bestand, zeigten die Studien mit hoher Intensität einen moderaten Effekt. Der größte Effekt wurde für Interventionen mit mittlerer Intensität festgestellt. Dabidy Roshan et al. wiesen in ihrer Studie von 2011 den stärksten antidepressiven Effekt aller unserer untersuchten Studien bei einer Intervention in Form von Gehübungen im Wasser mit einer HFmax zwischen 60 bis 70 % auf⁶⁸. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von früheren Übersichtsarbeiten, in denen der größte Effekt für Interventionen mit niedriger Intensität angegeben wurde⁴⁸. Neuere Untersuchungen unterstützen jedoch unsere Ergebnisse und weisen den größten Effekt bei moderater bis hoher Intensität nach^{56,57}. Die geringe Anzahl der verfügbaren Studien und die insgesamt mindere Qualität könnten die Gründe für diesen Unterschied sein, was es schwierig macht, diese Ergebnisse zu interpretieren und Empfehlungen für das ideale Intensitätsniveau von KA als Therapie zu geben^{69,70}.

Neurobiologisch gesehen, würde jedoch eine höhere Intensität der KA auch einen größeren antidepressiven Effekt erklären. So wird bei gesunden Proband*innen bei höherer Belastung ein stärkerer BDNF-Anstieg verzeichnet als bei geringer oder mittlerer⁷¹. Zimmer et al. unterstützen diese Beobachtung und beschreiben bei psychisch Vorerkrankten bereits bei geringer bis mittlerer Ausdauerbelastung ein Anstieg der BDNF-Konzentration⁷². Eine niedrige Konzentration des Botenstoffs BDNF, „Brain-derived neurotrophic factor“, wird dabei mit Depression assoziiert, das sich bei erfolgreicher Therapie wieder ansteigt und normalisiert⁷³. So könnte davon ausgegangen werden, dass auch bei depressiven Personen mit steigender Intensität der KA ein stärkerer Anstieg des BDNF-Gehalts einhergeht, was jedoch eingehender untersucht werden muss.

4.2.4. Kontext der Studien

Bei einer Sensitivitätsanalyse der Studien mit schulischem Kontext wurde ein mäßiger Effekt für Bewegung im Vergleich zum klinischen Kontext festgestellt, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Bailey et al. fanden ähnliche Ergebnisse⁴⁸. Neuere Untersuchungen fanden einen größeren Effekt, wenn die Intervention in Gruppenaktivität durchgeführt wurde⁵⁶

4.2.5. Langzeiteffekte körperlicher Aktivität

Unsere Übersichtsarbeit unterscheidet sich in einigen Aspekten von den vorangegangenen⁴⁹. Ein Aspekt ist dabei die Tatsache, dass neben Hughes et al., Wunram et al. die Einzigen sind, die den Langzeiteffekt von KA in Bezug auf die Remissionsrate analysiert haben und diese Studie nun erstmalig in unsere Analyse miteingeschlossen wurde^{74,75}. Nach der Intervention wies die Ergometer-Gruppe eine Remissionsrate von etwa 30 % auf, die fünf Monate später auf 71,4 % anstieg. Ein geringerer, aber immer noch signifikanter Effekt wurde in der Gruppe der Ganzkörpervibrationen beobachtet, und zwar von 50 % nach der Intervention auf 61,5 % bei der Nachuntersuchung. Diese Ergebnisse sollten nicht überinterpretiert werden, da auch in der Kontrollgruppe ein Anstieg von 17,6 % auf 25 % zu beobachten war⁷⁵.

Auch Hughes et al. Wiesen auf einen ähnlichen Effekt hin⁷⁴. Während die Remissionsrate in der Interventionsgruppe nach der Intervention 86 % betrug, stieg die Zahl nach 14 Wochen auf 100 % und blieb bis zur letzten Nachuntersuchung nach 40 Wochen stabil. Die Kontrollgruppe zeigte eine Remissionsrate von 50 % nach der Intervention, die sich nach 14 Wochen auf 70 % und nach 40 Wochen sogar auf 88 % erhöhte⁷⁴.

Weitere Übersichtsarbeiten mit Follow-up-Daten unterstützen diese Annahme, weisen jedoch alle auch auf die Notwendigkeit weiterer Studien hin, die dies belegen können^{53,56,57}. Dem entgegen steht eine neueste Übersichtsarbeit, die nach 21 Wochen keinerlei Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe feststellen konnte, jedoch auch auf die limitierte Anzahl an Studien hinweist, die diesen Aspekt untersuchen⁷⁰.

Weitere Untersuchungen sollten sich demzufolge mit den Langzeiteffekten befassen, aber es scheint mehrheitlich erste Hinweise darauf zu geben, dass die Patient*innen nicht nur während der Intervention, sondern möglicherweise auch in der Folgezeit von den Interventionen profitieren. Betrachtet man die Übersichtsarbeiten, die Erwachsene einschließen, so zeigt sich nur ein geringer Effekt zugunsten von Bewegung, was wiederum zeigt, dass die Ergebnisse deutlich voneinander abweichen und daher zu diesem Zeitpunkt mit Vorsicht zu interpretieren sind⁴⁷.

4.2.6. Drop-out

Keine der Studien enthielt Faktoren, die den Aspekt der Freunde oder Begeisterung der Patient*innen in der Studie untersuchten, was ebenfalls ein Thema sein könnte, das angegangen werden sollte. Die insgesamt niedrige Zahl der Studienabbrecher und die fehlende Risikodifferenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe weisen auf eine hohe Akzeptanz von KA als Behandlung depressiver Symptome hin, was auch neuere Publikationen beschreiben ⁵⁷. Unsere Ergebnisse decken sich nicht nur mit denen früherer und aktuellerer Reviews, sondern auch mit Metaanalysen und Systematischen Reviews zu Erwachsenen ^{48,76}. Ein weiterer Aspekt, der zu beachten ist, ist die Zahl der Studienabbrüche in Studien zu KA, die sich nicht von solchen mit Psychotherapie als Behandlung depressiver Kinder und Jugendlicher unterscheidet und sogar besser ausfällt als bei den für antidepressive Medikamente ermittelten Raten ^{77,78}. Dies lässt sich durch die gleiche oder sogar höhere Akzeptanz von KA im Vergleich zu Psychotherapie und Medikamenten erklären. Patient*innen, die an Depressionen leiden, müssen oft lange warten, bis sie Zugang zu einer angemessenen psychotherapeutischen oder pharmakologischen Behandlung erhalten und daher könnte KA auch eine Chance sein, den Heilungsprozess früher einzuleiten und zu beschleunigen ⁷⁹. Fast die Hälfte der Patient*innen mit depressiven Symptomen erhält keinerlei Behandlung und auch diesen könnte KA möglicherweise helfen ⁷⁹⁻⁸¹. In vielen Fällen dauert es zudem einige Zeit, die richtige Dosierung der Medikamente zu finden, die eine Linderung erzielt, was die Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten verstärken und schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen kann ⁸¹.

4.3. Qualität der Evidenz

Auch wenn die Qualität der Evidenz insgesamt gering war, ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen, wurden lediglich die Studien mit einem PEDro-Summscore von sechs und höher miteinbezogen ^{53,74,82,83}. Der Effekt verringerte sich auch nicht, wenn ausschließlich Studien mit geringem Verzerrungsrisiko in Bezug auf die zufällige Zuteilung, die Intention-to-treat-Analyse und Peer-Review-Artikel untersucht wurden. Unsere Daten lieferten somit überzeugende Belege dafür, dass die moderate antidepressive Wirkung stabil war, wenn die Studien mit hohem Verzerrungsrisiko ausgeschlossen wurden ⁴⁹. Aufgrund der sehr kleinen Anzahl an Studien, die in die Sensitivitätsanalyse miteingeschlossen wurden, lassen sich unsere Ergebnisse jedoch nicht über die untersuchte Population hinaus verallgemeinern. Die Ergebnisse liefern trotzdem Hinweise dafür, dass KA eine wirksame Behandlung für Depressionen bei Kindern und Jugendlichen sein kann. Es gab lediglich zwei Studien mit geringem Verzerrungsrisiko für eine verdeckte Zuteilung und es ist anzumerken, dass ihre Ergebnisse eine geringere bis keine antidepressive Wirkung zeigten ^{53,82}.

Es ist nach wie vor schwierig, Schlussfolgerungen zu ziehen, und künftige Forschung muss sich auf Studien von höherer Qualität konzentrieren. Auch neuere Meta-Analysen konnten keine größere statistische Signifikanz nachweisen^{56,57,84}. Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Studien ist weiterhin sehr gering und die Subgruppenanalyse daher noch kleiner, was eine Verallgemeinerung der von uns gefundenen Effekte unmöglich macht. Ein weiterer Aspekt, der die Ergebnisse beeinflusst, ist die Tatsache, dass es nicht möglich ist, die Studienteilnehmer*innen zu KA zu verblinden. Dies beeinträchtigt die interne Validität als unverblindete Intervention. Ein weiterer Punkt sind die in acht von zwölf Studien verwendeten Selbsteinschätzungsskalen zur Einschätzung der Ausprägung der depressiven Symptomatik. Selbsteinschätzungsskalen werden häufig verwendet, da sie kosten- und zeiteffizient sind, zeigen aber einen geringeren Effekt von KA als etablierte diagnostische Kriterien⁸⁵. Dies könnte daran liegen, dass die jüngsten Teilnehmer*innen erst zwölf Jahre alt waren und wir uns gut vorstellen können, dass sie Schwierigkeiten hatten, die Skalen selbständig auszufüllen. Eine neuere Untersuchung widerspricht diesen Ergebnissen und deutet auf einen größeren Effekt KA auf depressive Symptome bei Kindern und Jugendlichen hin, wenn deren Depression mithilfe von Selbsteinschätzungsskalen anstatt klinischer Interviews eingeschätzt wurde⁵⁶. Auch dieser Punkt sollte in künftiger Forschung untersucht werden.

Die Bewertung von zwei bis drei der fünf GRADE-Bereiche (Beschränkung der Randomisierung und Verdeckung der Zuteilung, Verblindung der Ergebnisbeurteiler und Umgang mit unvollständigen Ergebnisdaten sowie keine Intention-to-treat-Analyse) führte zu einer Herabstufung der Bewertung von HOCH auf MÄSSIG oder GERING. Dadurch wird der Wert der Ergebnisse herabgesetzt und die tatsächliche Effektgröße könnte erheblich von den von uns gefundenen Daten abweichen.

4.4. Stärken und Limitationen

Unsere systematische Übersichtsarbeit gibt einen aktuellen Überblick über die Wirkung einer Intervention mit KA auf depressive Symptome bei Kindern und Jugendlichen⁴⁹. Sie wird gestärkt durch den Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien, der qualitativ hochwertigen methodischen Suche nach Studien, der intensiven Bewertung von Verzerrungen und der Qualität der Evidenz. Wir haben zudem Studien miteingeschlossen, die in früheren Übersichtsarbeiten nicht untersucht wurden und konnten insbesondere aufgrund einer neuen Studie von Wunram et al. auch Langzeiteffekte untersuchen^{75,86,87}. Im Gegensatz zu früheren Übersichtsarbeiten schlossen wir Studien mit Teilnehmer*innen aus, die nicht an einer Depression litten⁵⁰⁻⁵². Ein weiteres Ausschlusskriterium waren andere Komorbiditäten wie z.B. Adipositas, da dies die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken würde. Unserer Meinung nach hätten diese Teilnehmer*innen eine andere Motivation zur Teilnahme und würden die Ergebnisse verfälschen.

Mehrere Faktoren können die Qualität der Ergebnisse und damit die Verallgemeinerbarkeit jedoch auch einschränken. Diese Einschränkungen sind nicht spezifisch für die vorliegende Meta-Analyse, sondern gelten für alle mir bekannten derzeit publizierten Übersichtsarbeiten zu dieser Fragestellung ^{48,50-52,56,57,70}. Zum einen kann die insgesamt geringe Qualität der Evidenz einen Einfluss auf die Ergebnisse haben, ebenso wie die sehr begrenzte Anzahl der verfügbaren und eingeschlossenen Studien. Dies wiederum kann sich auf die Subgruppenanalyse auswirken, da die Zahl der in diese Analyse einbezogenen Studien noch geringer ist. Viele Stichproben sind ebenfalls klein und die meisten Teilnehmer*innen zudem weiblich, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert. Da es unmöglich ist, die Proband*innen für eine Übungsintervention zu verblinden, könnte dies ebenfalls zu Verzerrungen führen. Einige Studien sind außerdem bereits sehr alt und davon wiederum zwei Dissertationen und entsprechen daher möglicherweise nicht mehr den heutigen Standards in Bezug auf Technik und Ausrüstung für Messungen ⁸⁶⁻⁸⁸.

4.5. Fazit und Ausblick

Derzeit ist es nicht möglich, anhand unserer Ergebnisse eine Empfehlung zu den optimalen Merkmalen der Intervention mit KA zur Behandlung von depressiven Symptomen bei Kindern und Jugendlichen auszusprechen. Aktuelle Leitlinien zur Behandlung von Depressionen empfehlen allgemeine KA, aber der Goldstandard ist weiterhin die pharmakologische Therapie und CBT ^{3,22}. Aufgrund der Bandbreite hinsichtlich der Dauer von sechs bis zwölf Wochen, der Häufigkeit von zwei bis vier Mal pro Woche und der Dauer von 20 bis 90 Minuten gibt es zudem keine Empfehlung zum Umfang der Behandlung. Es ist auch keine Tendenz in Bezug auf die Art der Übung erkennbar, was in erster Linie auf die begrenzte Anzahl an Studien und deren große Variationen zurückzuführen ist. In unseren Ergebnissen beobachteten wir einen größeren Effekt, wenn die Intensität moderat war, was jedoch nicht mit anderen Studien übereinstimmt und daher mit Vorsicht zu interpretieren ist ⁴⁹. Bailey et al. empfahlen überwachte Gruppensitzungen mit moderater oder kräftiger Intensität, aerobe Aktivität über 60 Minuten, mehrmals pro Woche, über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen ⁴⁸. Dem entgegen steht die Empfehlung von Zhang et al., bei der eine gemischte Aktivität mit einer Dauer von 20 bis 60 Minuten pro Einheit, dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen mit moderater bis hoher Intensität empfohlen wird ⁵⁶. Studien mit erwachsenen Proband*innen wiesen auf eine Intervention mit ähnlichen Merkmalen hin ^{89,90}. Um unsere Ergebnisse zu spezifizieren, müsste künftige Forschung mehr Studien auf diesem Gebiet durchführen und sich mit spezifischen Merkmalen der Intervention mit KA befassen. Bisherige Ergebnisse liefern überzeugende Belege dafür, dass KA eine vielversprechende Behandlungsoption darstellen kann ⁴⁹. KA hat zudem einige Vorteile gegenüber einer pharmakologischen Therapie, wie beispielsweise weniger bzw. keine Nebenwirkungen und

positive Sekundäreffekte auf die Gesundheit^{70,91}. Derzeit können wir nur feststellen, dass sich KA positiv auf depressive Symptome auswirkt, aber künftige Forschungen sollten die verschiedenen Modalitäten und ihre unterschiedlichen Auswirkungen beleuchten. Es sind größere Stichproben sowie eine höhere Qualität der Studien erforderlich, damit die Ergebnisse über die Studienpopulationen hinaus übertragbar sind. Darüber hinaus muss sich die künftige Forschung eingehender mit dem Verständnis der psychologischen und neurobiologischen Mechanismen befassen, die ablaufen, wenn Patient*innen Sport treiben, was auch dazu beitragen könnte, die optimale KA zu finden⁴⁰. Für die Gestaltung künftiger Studien wäre es von Bedeutung, bei hoher Studienqualität die unterschiedlichen Intensitäten, Studienlängen, Frequenzen sowie verschiedenen Arten der Intervention zu spezifizieren, um eine Handlungsempfehlung ableiten zu können. Dafür bedarf es zudem größerer Kohorten und auch eine Betrachtung verschiedener Sportarten sowohl als Gruppen- und Einzelintervention wäre nützlich. Zudem wäre es interessant, den direkten Vergleich zwischen KA, pharmakologischer Behandlung und kognitiver Verhaltenstherapie sowie deren Kombination mit oder ohne körperliche Betätigung zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass KA eine vielversprechende Intervention zur Behandlung depressiver Symptome bei Kindern und Jugendlichen zu sein scheint, jedoch weitere qualitativ hochwertige Forschungsarbeiten erforderlich sind, um unsere Ergebnisse zu untermauern.

5. Literaturverzeichnis

1. Smith K. Mental health: A world of depression. *Nature* 2014; **515**(7526): 180-1.
2. Beesdo-Baum K, Wittchen H-U. Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*: Springer; 2011: 879-914.
3. Bundesärztekammer KB, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung; 2022.
4. Ravens-Sieberer U, Wille N, Bettge S, Erhart M. Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2007; **50**(5): 871-8.
5. Schulte-Körne G. Depressionen bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2023.
6. Mehler-Wex C, Kölch, M. Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; **105** (9): 149-55.
7. Wartberg L, Kriston L, Thomasius R. Depressive Symptoms in Adolescents. *Dtsch Arztebl International* 2018; **115**(33-34): 549-55.
8. Groen G, Petermann F. Was wirkt in der Therapie von Depression bei Kindern und Jugendlichen wirklich? *Kindheit Und Entwicklung - KINDH ENTWICKL* 2008; **17**: 243-51.
9. Naab S, Mühlberger M, Hautzinger M, Voderholzer U. Depressive Störungen bei Jugendlichen: Diagnostik und Therapie. *Pädiatrie up2date* 2015; **10**(04): 343-62.
10. Wolfersdorf M. [Depression and suicide]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008; **51**(4): 443-50.
11. Mudra S, Schulte-Markwort M. Depressive Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *PSYCH up2date* 2020; **14**(02): 131-45.
12. von Brisinski IS. Verlauf und Prognose depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter. *Forum für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* 2020.
13. Blanz B. Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter: Ein entwicklungspsychopathologisches Lehrbuch: Schattauer Verlag; 2006.
14. Stiensmeier-Pelster J, Braune-Krickau M, Schürmann M, Duda K. Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ) im Dorsch Lexikon der Psychologie. 2022. <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/depressionsinventar-fuer-kinder-und-jugendliche-dikj> (abgerufen am 29.01.2023)
15. Rossmann P. Depressionstest für Kinder – II (DTK-II) im Dorsch Lexikon der Psychologie. 2022. <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/depressionstest-fuer-kinder-dtk> (abgerufen am 29.01.2023)

16. Herzberg P, Goldschmidt S, Heinrichs N. Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. *Rep Psychol* 2008; **33**(6): 301-2.
17. Keller F, Grieb J, Kölch M, Spröber N. Children's Depression Rating Scale – Revised (CDRS-R) im Dorsch Lexikon der Psychologie. 2022. <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/childrens-depression-rating-scale-revised-cdrs-r> (abgerufen am 29.01.2023)
18. Kovacs M. Children's Depression Inventory (CDI and CDI 2). *The Encyclopedia of Clinical Psychology*; 2014: 1-5.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1960; **23**(1): 56.
20. Wittchen H-U, Jacobi F, Klose M, Ryl L. Themenheft 51" Depressive Erkrankungen". 2010.
21. Hiller G, Voderholzer U. Nebenwirkungen von Antidepressiva. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date* 2012; **6**(03): 149-64.
22. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie. Report zur Leitlinie „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen “. 2013.
23. Gautam M, Tripathi A, Deshmukh D, Gaur M. Cognitive behavioral therapy for depression. *Indian journal of psychiatry* 2020; **62**(Suppl 2): S223.
24. Mufson L, Dorta KP, Wickramaratne P, Nomura Y, Olfson M, Weissman MM. A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Archives of general psychiatry* 2004; **61**(6): 577-84.
25. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten für Depression. 2022. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0003&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-F32-F34&transponieren=true#abreadcrumb> (abgerufen am 04.02.2023)
26. Lang A, Hamann J, Brieger P. Psychosoziale und berufliche Folgen der Depression. *Nervenheilkunde* 2018; **37**(09): 575-81.
27. Jacobi F, Klose M, Wittchen H-U. Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2004; **47**(8): 736-44.
28. Lewinsohn PM, Rohde P, Klein DN, Seeley JR. Natural course of adolescent major depressive disorder: I. Continuity into young adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999; **38**(1): 56-63.
29. Wittchen H-U, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychological medicine* 1998; **28**(1): 109-26.
30. Salmela-Aro K, Savolainen H, Holopainen L. Depressive symptoms and school burnout during adolescence: Evidence from two cross-lagged longitudinal studies. *Journal of youth and adolescence* 2009; **38**(10): 1316-27.

31. Hughes EK, Gullone E, Watson SD. Emotional functioning in children and adolescents with elevated depressive symptoms. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 2011; **33**(3): 335-45.
32. March JS, Silva S, Petrycki S, et al. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of general psychiatry* 2007; **64**(10): 1132-44.
33. Johnson D, Dupuis G, Piche J, Clayborne Z, Colman I. Adult mental health outcomes of adolescent depression: A systematic review. *Depress Anxiety* 2018; **35**(8): 700-16.
34. Fergusson DM, Woodward LJ. Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression. *Archives of general psychiatry* 2002; **59**(3): 225-31.
35. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Recurrence of major depression in adolescence and early adulthood, and later mental health, educational and economic outcomes. *The British Journal of Psychiatry* 2007; **191**(4): 335-42.
36. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2020; **25**(2): 321-38.
37. Khan QU, Khan HA, Ambreen T, et al. Salivary cortisol levels in severely depressed patients and healthy individuals. *International Journal of Medical Research & Health Sciences* 2019; **8**(5): 21-5.
38. Lopez-Duran NL, Kovacs M, George CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2009; **34**(9): 1272-83.
39. Budde H, Akko DP, Ainamani HE, Murillo-Rodríguez E, Weierstall R. The impact of an exercise training intervention on cortisol levels and post-traumatic stress disorder in juveniles from an Ugandan refugee settlement: study protocol for a randomized control trial. *Trials* 2018; **19**(1): 364.
40. Oberste M, Wunram HL. Warum wirkt Bewegungstherapie antidepressiv bei betroffenen Jugendlichen?–Biologische Wirkmechanismen sportlichen Trainings bei Depressionen im Jugendalter. *Bewegungstherapie bei psychischen Erkrankungen in der Lebensspanne*; 2022: Academia-Verlag; 2022. p. 87-106.
41. Rana T, Behl T, Sehgal A, Srivastava P, Bungau S. Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. *Journal of Molecular Neuroscience* 2021; **71**(10): 2008-21.
42. Heinzel S. Antidepressive Effekte von Sportinterventionen. *Psychotherapeut* 2020; **65**(3): 143-8.
43. Schuch F, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *Journal of psychiatric research* 2016; **77**: 42-51.
44. Krogh J, Hjorthøj C, Speyer H, Gluud C, Nordentoft M. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ open* 2017; **7**(9): e014820.

45. Repple J, Opel N. Sport und körperliche Bewegung bei unipolarer Depression. *Der Nervenarzt* 2021; **92**(5): 507-14.
46. Heissel A, Heinen D, Brokmeier LL, et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *British Journal of Sports Medicine* 2023; **57**(16): 1049-57.
47. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (9): CD004366.
48. Bailey A, Hetrick S, Rosenbaum S, Purcell R, Parker A. Treating depression with physical activity in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychological medicine* 2018; **48**(7): 1068-83.
49. Oberste M, Medele M, Javelle F, et al. Physical activity for the treatment of adolescent depression: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in physiology* 2020; **11**: 185.
50. Larun L, Nordheim LV, Ekeland E, Hagen KB, Heian F. Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004691.
51. Carter T, Morres ID, Meade O, Callaghan P. The Effect of Exercise on Depressive Symptoms in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; **55**(7): 580-90.
52. Brown HE, Pearson N, Braithwaite RE, Brown WJ, Biddle SJ. Physical activity interventions and depression in children and adolescents : a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2013; **43**(3): 195-206.
53. Carter T, Guo B, Turner D, et al. Preferred intensity exercise for adolescents receiving treatment for depression: a pragmatic randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015; **15**: 247.
54. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet* 2016; **388**(10047): 881-90.
55. Zhou X, Hetrick SE, Cuijpers P, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. *World psychiatry* 2015; **14**(2): 207-22.
56. Zhang CS, Cheng L, Chen X, Wang Y, Wei S, Sun J. The strategies of exercise intervention for adolescent depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychol* 2022; **13**: 974382.
57. Wang X, Cai Z-d, Jiang W-t, Fang Y-y, Sun W-x, Wang X. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise on depression in adolescents. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2022; **16**(1): 16.
58. Crow S, Eisenberg ME, Story M, Neumark-Sztainer D. Psychosocial and behavioral correlates of dieting among overweight and non-overweight adolescents. *Journal of Adolescent Health* 2006; **38**(5): 569-74.
59. Sjöberg RL, Nilsson KW, Leppert J. Obesity, shame, and depression in school-aged children: a population-based study. *Pediatrics* 2005; **116**(3): e389-e92.

60. Kvam SK, C; Nordhus, I; Hovland, A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2016; **202**.
61. March JS. Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy and Their Combination for Adolescents With Depression Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; **292**.
62. Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression - The TORDIA randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2008; **299**(8): 901-13.
63. Clark MS, Jansen KL, Cloy JA. Treatment of childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician* 2012; **86**(5): 442-8.
64. Hetrick SE. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents (Review). *The Cochrane Library* 2007; **Issue 3**.
65. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; **6**(3): 104-11.
66. Schuch F, Deslandes A, Stubbs B, Gosmann NP, Silva CT, Fleck MP. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; **61**: 1-11.
67. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport* 2010; **13**(5): 496-502.
68. Dabidy Roshan V, Pourasghar M, Mohammadian Z. The Efficacy of Intermittent Walking in Water on the Rate of MHPG Sulfate and the Severity of Depression. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2011; **5**(2): 26-31.
69. Biddle SJ, Ciaccioni S, Thomas G, Vergeer I. Physical activity and mental health in children and adolescents: An updated review of reviews and an analysis of causality. *Psychology of sport and exercise* 2019; **42**: 146-55.
70. Recchia F, Bernal JD, Fong DY, et al. Physical Activity Interventions to Alleviate Depressive Symptoms in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2023.
71. FERRIS LT, WILLIAMS JS, SHEN C-L. The Effect of Acute Exercise on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Function. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2007; **39**(4): 728-34.
72. Zimmer P, Oberste M, Bloch W. Einfluss von Sport auf das zentrale Nervensystem ? Molekulare und zelluläre Wirkmechanismen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2015; **66**(02): 42-9 doi.
73. Stuke H, Hellweg R, Bempohl F. Entstehung von Depression. *Der Nervenarzt* 2012; **83**(7): 869-77.
74. Hughes CW, Barnes S, Barnes C, Defina LF, Nakonezny P, Emslie GJ. Depressed Adolescents Treated with Exercise (DATE): A pilot randomized controlled trial to test feasibility and establish preliminary effect sizes. *Ment Health Phys Act* 2013; **6**(2).

75. Wunram HL, Hamacher S, Hellmich M, et al. Whole body vibration added to treatment as usual is effective in adolescents with depression: a partly randomized, three-armed clinical trial in inpatients. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2018; **27**(5): 645-62.
76. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, et al. Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *Journal of Affective Disorders* 2016; **190**: 457-66.
77. Weisz JR, McCarty CA, Valeri SM. Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2006; **132**(1): 132-49.
78. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: CD004851.
79. Merikangas KR, He JP, Burstein M, et al. Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; **50**(1): 32-45.
80. Olfson M, Blanco C, Marcus SC. Treatment of Adult Depression in the United States. *JAMA Intern Med* 2016; **176**(10): 1482-91.
81. Owens PL, Hoagwood K, Horwitz SM, et al. Barriers to children's mental health services. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; **41**(6): 731-8.
82. Jeong YJ, Hong SC, Lee MS, Park MC, Kim YK, Suh CM. Dance movement therapy improves emotional responses and modulates neurohormones in adolescents with mild depression. *Int J Neurosci* 2005; **115**(12): 1711-20.
83. Majid Mohammadi AB. A Study and Comparison of the Effect of Team Sports (Soccer and Volleyball) and Individual Sports (Table Tennis and Badminton) on Depression among High School Students. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 2011; **5** (12).
84. Axelsdottir B, Biedilæ S, Sagatun Å, Nordheim LV, Larun L. Exercise for depression in children and adolescents—a systematic review and meta-analysis. *Child and Adolescent Mental Health* 2021; **26**(4): 347-56.
85. Uher R. SELF-REPORT AND CLINICIAN-RATED MEASURES OF DEPRESSION SEVERITY: CAN ONE REPLACE THE OTHER? *National Institutes of Health* 2012; **29**.
86. Burrus MJ. The effects of a running treatment program on depressed adolescents [Dissertation]; 1884.
87. Beffert JW. Aerobic exercise as a treatment of depressive symptoms in early adolescents: University of Northern Colorado; 1993.
88. Kanner KD. High versus low-intensity exercise as part of an inpatient treatment program for childhood and adolescent depression: California School of Professional Psychology, San Diego; 1990.
89. Nystrom MB, Neely G, Hassmen P, Carlbring P. Treating Major Depression with Physical Activity: A Systematic Overview with Recommendations. *Cogn Behav Ther* 2015; **44**(4): 341-52.

90. Perraton LG, Kumar S, Machotka Z. Exercise parameters in the treatment of clinical depression: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2010; **16**(3): 597-604.
91. Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al. Cost and Outcome of Behavioural Activation versus Cognitive Behavioural Therapy for Depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; **388**(10047): 871-80.