

Nervenarzt 2023 · 94:234–239
<https://doi.org/10.1007/s00115-023-01444-0>
 Angenommen: 16. Januar 2023
 Online publiziert: 17. Februar 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Depression im Alter und Frailty – epidemiologische, klinische und neurobiologische Zusammenhänge

M. S. Depping¹ · L. Köhler-Ipek¹ · P. Ullrich² · K. Hauer² · R. C. Wolf¹

¹ Klinik für Allgemeine Psychiatrie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Geriatriisches Zentrum an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, Agaplesion Bethanien Krankenhaus Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Depression ist beim alten Menschen die häufigste psychische Störung und wird durch geriatrische Morbidität beeinflusst. Die Komorbidität mit „Frailty“ ist besonders relevant. Frailty ist von zentraler Bedeutung in der modernen Altersmedizin und zeigt die belastungsabhängige Vulnerabilität eines alten Menschen sowie sein erhöhtes Risiko von Behinderung, Hospitalisierung und Tod an. Es kommt der Diagnostik und Behandlung von Depression im Alter zugute, sich mit den Zusammenhängen mit Frailty auseinanderzusetzen, auch auf neurobiologischer Ebene.

Ziel der Arbeit: Dieses narrative Review gibt einen Überblick über die Komorbidität von Depression im Alter und Frailty, mit einem Schwerpunkt auf neurowissenschaftlichen Erkenntnissen, die anhand des Research-Domain-Criteria (RDoC)-Ansatzes systematisiert werden.

Ergebnisse: Frailty findet sich komorbid bei mehr als einem Drittel der Patienten mit Depression im Alter, was mit kritischen Depressionsverläufen und mit schlechterer Wirksamkeit und Verträglichkeit antidepressiver Medikation verbunden ist. Depression und Frailty teilen motivationale und psychomotorische Merkmale, speziell Antriebsminderung, erhöhte Erschöpfbarkeit und verringerte körperliche Aktivität. Bei Frailty sind funktionelle Veränderungen in bewegungsvorbereitenden neuronalen Arealen mit motorischen Leistungseinschränkungen assoziiert. Bei Depression im Alter mit Apathie finden sich abnorme Struktur und veränderte funktionelle Konnektivität des Belohnungs- und des Saliennetzwerks, außerdem veränderte funktionelle Konnektivität dieser Netzwerke mit prämotorischen Arealen.

Diskussion: Es ist prognostisch und therapeutisch relevant, Frailty bei Alterspatienten mit Depression zu erkennen. Die (Weiter-)Entwicklung und Individualisierung von Therapien für diese vulnerable Patientengruppe wird auch davon profitieren, sich auf neuronale Mechanismen der Komorbidität zu beziehen.

Schlüsselwörter

Gerontopsychiatrie · Biologische Alterung · Belohnungsverarbeitung · Bewegungsinitiierung · Apathie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Als Depression im Alter wird eine erstmalig ab dem 65. Lebensjahr auftretende depressive Symptomatik bezeichnet, die die gängigen, altersübergreifenden Diagnosekriterien für depressive Störungen erfüllt. Das Depressionsrisiko im Alter wird durch altersabhängige Er-

krankungen beeinflusst [3]. Während die pathogenetische Rolle zerebraler Mikroangiopathie in den letzten 25 Jahren intensiv beforscht wurde (was zur vaskulären Depressionshypothese geführt hat [3]), ist das für die Geriatrie zentrale „Frailty“-Syndrom erst in neueren Un-

tersuchungen zur Depression im Alter in den Blick genommen worden.

Hintergrund

Bei einem Patienten mit Depression im Alter deutet es auf eine mögliche Komorbidität mit „Frailty“ hin, wenn psychomotorische und motivationale Symptome stark ausgeprägt sind, speziell Antriebsminderung, erhöhte Erschöpfbarkeit und verringerte körperliche Aktivität [26]. Bestätigt ein strukturiertes Assessment Frailty, sind ein chronischer Depressionsverlauf [25] und ein Nichtansprechen auf Therapie mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI; [6]) wahrscheinlicher, ebenso sind die Risiken von Alltagsbeeinträchtigung, Pflegeheimweisung und Sterblichkeit erhöht [40]. Die Komorbidität von Depression im Alter und Frailty ist ein häufiges Phänomen, das mehr als ein Drittel der Alterspatienten mit Depression betrifft [40]. Auch angesichts der hohen Symptomübereinstimmung zwischen Frailty und Depression (besonders, wenn sie durch Apathie gekennzeichnet ist; [26]) stellt sich die Frage, in welchen Zusammenhängen Depressionen im Alter mit dem biologischen Altersphänomen „Frailty“ stehen. Solche Erkenntnisse über altersspezifische Pathomechanismen werden die Behandlung von Depressionen im höheren Lebensalter erweitern. Hierzu besteht ein dringender Bedarf, sind doch altersspezifische Strategien in der Depressionstherapie bisher unterrepräsentiert [10].

Dieses narrative Review gibt eine Übersicht über epidemiologische, klinische und neurobiologische Zusammenhänge von Depression im Alter und Frailty. Potenzielle Gemeinsamkeiten auf der Ebene neuronaler Funktionssysteme werden auf den Research-Domain-Criteria(RDoC)-Ansatz bezogen [16, 21], wodurch sich auch therapeutische Ansätze systematisieren lassen.

Bedeutung des Frailty-Konzeptes

Frailty ist ein modernes, für die Altersmedizin zentrales Konstrukt. Es stellt einen Versuch dar, das biologische Alter eines älteren Menschen zu erfassen [12]. Frailty liegt ein altersbedingter Funktionsver-

lust verschiedener physiologischer Systeme zugrunde, was zu verminderten physiologischen Reserven und zu erhöhter Vulnerabilität gegenüber verschiedensten Stressoren führt (z. B. Krankheiten, soziale Umgebungsfaktoren; [12]). Für Betroffene bedeutet dies ein erhöhtes Risiko von Behinderung, Hospitalisierung und Tod [12]. Die am besten etablierte Definition von Frailty verwendet 5 Kriterien: verminderte Kraft, verminderte Gehgeschwindigkeit, verringerte körperliche Aktivität, erhöhte Erschöpfbarkeit und/oder ungewollter Gewichtsverlust. Sind mindestens 3 der 5 Kriterien in beliebiger Kombination erfüllt, wird von Frailty ausgegangen (Phänotyp nach Fried; [14]). Frailty hat eine hohe prognostische Aussagekraft, die über eine alleinige Zustandsbeschreibung als „gebrechlich“ hinausgeht [12].

Epidemiologie und Klinik von Depression im Alter mit komorbider Frailty

Das Risiko, eine Depression zu entwickeln, ist bei Alterspatienten mit Frailty gegenüber robusten Gleichaltrigen um das Vierfache erhöht [40]. Frailty begünstigt chronische Depressionsverläufe [25].

Geringe körperliche Aktivität, Antriebsminderung und erhöhte Erschöpfbarkeit sind geteilte Merkmale, in denen sich Frailty und Depression auf bemerkenswerte Weise ähneln [26]. In den diagnostischen Instrumenten von Frailty bzw. Depression werden sie z. T. identisch erfragt [42]. In den meisten der verfügbaren Frailty-Assessments kann die diagnostische Schwelle für Frailty alleine durch eine Kombination von Merkmalen erreicht werden, die Depressionskriterien gemäß DSM-5 darstellen [42]. Dies hat bis zur Frage geführt, ob Frailty und Depression fächerspezifische Operationalisierungen eines gleichen Zustands sein könnten. Epidemiologische Untersuchungen mit Faktorenanalysen weisen diese Hypothese zwar zurück, betonen aber die hohe Assoziation von Frailty und Depression im Alter [26].

Neuronale Dysfunktion bei Frailty und Depression im Alter

Gehirnerkrankungen können zu Frailty beitragen, z. B. neurodegenerative Erkran-

kungen [9]. Weitgehend unbekannt ist hingegen, ob und wie Frailty mit der Integrität von Gehirnstruktur und -funktion zusammenhängt, wenn Patienten nicht an einer neurologischen Erkrankung leiden. Einige neuere Pilotstudien haben Frailty-Patienten mit Magnetresonanztomographie (MRT) unter Anwendung moderner Datenanalyseverfahren untersucht: Subtile Hirnstrukturveränderungen liegen bei Frailty-Patienten verteilt über das Gehirn vor [11, 27, 44]. Veränderte neuronale Bewegungsvorbereitung im supplementär-motorischen Areal (SMA) und im Prä-SMA, ausgedrückt in verminderter funktioneller Konnektivität innerhalb der funktionellen (Prä-)SMA-Netzwerke, ist mit dem Frailty-Status und mit motorischen Leistungseinschränkungen verbunden [23, 24]. Auch die Integrität nichtmotorischer funktionaler Netzwerke ist bei Frailty-Patienten verändert [41].

Die epidemiologischen und klinischen Zusammenhänge von Frailty und Depression im Alter motivieren zu transdiagnostischen Fragestellungen, die auf breite neurowissenschaftliche Vorbefunde zur Depression Bezug nehmen können:

1. Teilen sich Frailty und Depression auch neuropathologische Merkmale?
2. Welchen Einfluss hat Frailty auf die für Depression bedeutsamen neuronalen Systeme, kommt es z. B. zu neuronalen Wechselwirkungen bei Komorbidität?

Motivationale bzw. motorische Funktionen bilden 2 von 6 Domänen des Research-Domain-Criteria(RDoC)-Ansatzes. Der RDoC-Ansatz formuliert eine neue Forschungssystematik für die biologische Psychiatrie, die sich von traditioneller psychiatrischer Klassifikation löst und stattdessen neuropsychiatrische Symptome systematisch mit neurobiologischen Funktionssystemen in Zusammenhang bringt [16, 21]. Transdiagnostische Untersuchungen sind nicht nur exzellent mit dem RDoC-Ansatz vereinbar, sondern werden ausdrücklich von dessen Initiatoren gefordert [16, 21].

Positive Valenzsysteme

Reduzierter Handlungsantrieb und vermindertes zielbezogenes Verhalten sind motivationale Analyseeinheiten der RDoC-Domäne Positive Valenzsysteme (PVS). Sie

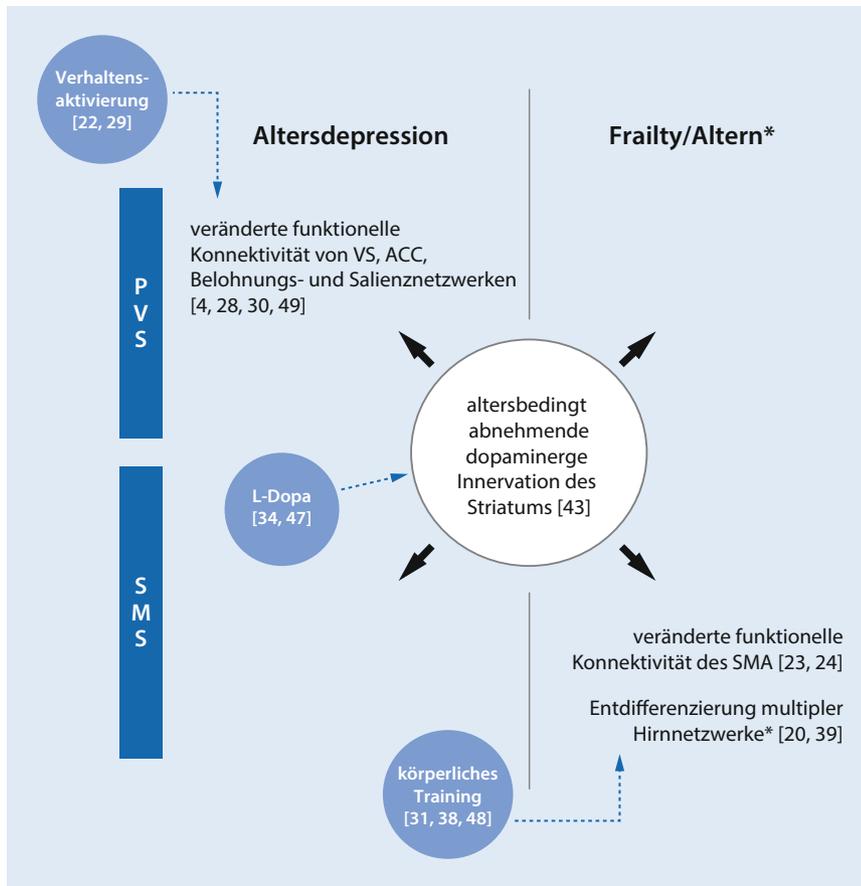


Abb. 1 ▲ Hauptbefunde über neuronale Dysfunktion bei Patienten mit Depression im Alter bzw. mit Frailty und mögliche therapeutische Ansätze. Neuronale Alterungsbefunde mit aktuell noch unsicherer Übertragbarkeit auf Frailty mit *Sternchen* markiert. PVS Positive Valenzsysteme, SMS Sensomotorische Systeme (gemäß RDoC-Systematik), VS ventrales Striatum, ACC anteriores Zingulum, SMA supplementär-motorisches Areal

werden mit beeinträchtigter Funktion des neuronalen Belohnungssystems in Zusammenhang gebracht [35] und wurden vielfach bei Depressionspatienten untersucht. Ein Mangel an annäherndem, positiv motiviertem Verhalten beruht demnach auf vermindertem neuronalem Ansprechen auf belohnungsanzeigende Stimuli [15], auf eingeschränktem Erlernen neuer Anreizwerte [32] sowie auf dysfunktionaler Entscheidungsfindung, wenn antizipierte Belohnung und dafür aufzubringende Anstrengung gegeneinander abzuwägen sind [35]. Reduzierte Motivation bei Patienten mit Depression ist auch mit veränderter funktioneller Konnektivität des Belohnungssystems mit anderen neuronalen Netzwerken assoziiert [33]. Speziell bei Alterspatienten mit Depression und vordergründiger Apathie wurden Funktionsabweichungen von ventralem Striatum (VS) und anteriorem Zingulum (ACC) so-

wie veränderte funktionelle Konnektivität in den zugehörigen Belohnungs- und Saliennetzwerken aufgezeigt (Abb. 1; [4, 28, 30, 49]). Auch wurde veränderte funktionelle Konnektivität dieser Systeme mit dem prämotorischen Kortex beschrieben [28].

Motivationale Prozesse, speziell belohnungsabhängiges Lernen, unterliegen phasischer dopaminerge Innervation des VS [35]. Altersbedingt nehmen dopaminerge Neurone im Mesenzephalon sowie Dopamintransporter und dopaminerge Rezeptoren im Striatum ab (Abb. 1; [43]). Hierunter sind bei älteren Menschen belohnungsabhängiges Lernen und anstrengungsabhängiges Entscheidungsverhalten verändert [43], was sowohl für die Entstehung von Depression im Alter mit Apathie als auch von Frailty relevant sein könnte [8, 43].

Sensomotorische Systeme

Eingeschränktes Bewegungsverhalten bzw. körperliche Inaktivität werden von der RDoC-Domäne Sensomotorische Systeme (SMS) abgebildet. Die Domäne unterscheidet die motorischen Teilprozesse Handlungsplanung und -auswahl, Bewegungsinitiation, -ausführung und -beendigung sowie sensomotorische Dynamiken [16] und betont im Hinblick auf zielgerichtetes Handeln das Zusammenspiel mit motivationalen Prozessen [16]. Bei Depression stehen MRT-Untersuchungen zu motorischen Funktionen erst in den Anfängen [46]. Unter dem Einfluss motivationaler Defizite könnten beispielsweise die neuronale Bewegungsvorbereitung und -initiierung im SMA verändert sein [1] und körperliche Inaktivität bei Depressionspatienten unterhalten werden [5]. Funktionsabweichungen des SMA werden als Korrelat motorischer Depressionsphänomene diskutiert [46].

Bei Frailty-Patienten wurden motorische Leistungseinschränkungen bisher in Pilotstudien mit veränderter funktioneller Konnektivität des SMA in Verbindung gebracht (Abb. 1; [23, 24]). Lassen motorische Fähigkeiten im Alter nach (was langfristig unvermeidbar ist, aber bei Frailty beschleunigt abläuft), geht dies unter experimenteller Anforderung mit veränderter neuronaler Aktivierung in motorischen Gehirnarealen im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen einher [37]. Gleichzeitig ist die funktionelle Konnektivität zwischen motorischen und nichtmotorischen Hirnnetzwerken mit zunehmendem Alter erhöht, zugunsten verminderter funktioneller Konnektivität innerhalb der Netzwerke [20]. Diese altersbedingte Entdifferenzierung von Hirnnetzwerken (Abb. 1) ist nicht nur mit der motorischen Leistungsfähigkeit, sondern auch mit dem körperlichen Aktivitätsniveau im Alltag assoziiert [39]. Frailty ist Ausdruck beschleunigter Alterung [12] und verringerte körperliche Aktivität ist ein Kardinalsymptom von Frailty [14], aber die Übertragbarkeit dieser neuronalen Alterungsbefunde auf Frailty-Patienten noch unklar.

Der Erwerb von Handlungsroutrinen und die situationsgerechte Regulation von Bewegungen, v.a. hinsichtlich Geschwindigkeit und Umfang, sind von

dopaminergem Transmissionsystem in den Basalganglien abhängig [13]. Die oben beschriebenen Alterungsprozesse im dopaminergen System (Abb. 1) resultieren auch in verminderter Gehgeschwindigkeit [13], was pathogenetisch für Frailty und für Depression im Alter bedeutsam sein könnte [8, 34, 43].

Therapie

Alterspatienten mit Depression und komorbider Frailty profitieren nur begrenzt von SSRI [6]. Bewegungs- und behaviorale Interventionen, dopaminerge Medikation und ggf. transkranielle Magnetstimulation (TMS) könnten stattdessen geeignet sein, die motivationalen und motorischen Funktionseinschränkungen in dieser Patientengruppe zu mildern. Für diese Verfahren liegen für Patienten mit Depression oder mit Frailty z. T. hochwertige Wirksamkeitsbelege vor [10, 28, 30, 35], allerdings noch keine Untersuchungen bei komorbid Erkrankten.

Körperliches Training ist der am besten untersuchte Ansatz, um Frailty vorzubeugen oder die Ausprägung von Frailty zu minimieren [31]. Bei Depressionspatienten zeigen Bewegungsinterventionen moderate bis große Effektstärken [36]. Körperliches Training beeinflusst die strukturelle und funktionelle Organisation von Hirnnetzwerken [48] und wirkt möglicherweise altersabhängigen Veränderungen in diesen Systemen entgegen (Abb. 1; [38]).

Verhaltensaktivierung ist der wichtigste behaviorale Ansatz zur Depressionsbehandlung. Dabei erhöht ein Depressionspatient systematisch gesunde Verhaltensweisen und die Rate an positiven Verstärkern für dieses Verhalten, wobei körperliche Aktivität oder Training ein häufiger (aber nicht notwendiger) Bestandteil sind. Die antidepressive Wirksamkeit von Verhaltensaktivierung ist gut belegt und hoch, auch bei Alterspatienten [29]. Auf neuronaler Ebene könnte Verhaltensaktivierung die funktionelle Integrität des Belohnungssystems verbessern (Abb. 1; [22]).

L-Dopa oder Dopaminagonisten sind zur antidepressiven Augmentation bei jüngeren Depressionspatienten unwirksam [10]. Bei Alterspatienten mit Depression verbessert die Gabe von L-Dopa allerdings eine verlangsamte Gehgeschwindigkeit,

mit möglicher antidepressiver Wirkung (Abb. 1; [34]). Ob die Gabe von L-Dopa auch die neuronale Belohnungsverarbeitung bei Depressionspatienten günstig beeinflussen kann, bleibt noch unklar [47].

Transkranielle Magnetstimulation (TMS) des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex ist eine evidenzbasierte Behandlungsoption, die Patienten mit pharmakoresistenter Depression angeboten werden kann [10]. Auch für depressive Alterspatienten gibt es Wirksamkeitsbelege [19]. Pilotstudien haben außerdem TMS des SMA erfolgreich angewandt, um psychomotorische Verlangsamung bei Depressionspatienten abzuschwächen [45]. Ob TMS zur Behandlung von Patienten mit Depression im Alter und komorbider Frailty beitragen kann, bleibt experimentell zu prüfen.

Ausblick

Der in den letzten 25 Jahren am häufigsten diskutierte Subtyp von Depressionen im Alter ist die „vaskuläre Depression“, wobei bis heute kontrovers bleibt, wie mikrovaskuläre Marklagerläsionen, emotions- und motivationsrelevante Hirnnetzwerke sowie Depression zusammenhängen [2, 17]. Auch zwischen mikrovaskulärer Läsionslast und der Ausprägung von Frailty wurden widersprüchliche Assoziationen berichtet [7, 18]. Depressionen im Alter mit komorbider Frailty lassen sich bisher nur unzureichend in Bezug zur vaskulären Depressionshypothese setzen.

Neuere Forschungserkenntnisse unterstreichen die epidemiologische und klinische Bedeutung von Frailty bei Alterspatienten mit Depression. Sie deuten zudem pathophysiologische Wege an, auf denen Frailty zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Depression beim älteren Menschen beitragen könnte.

Künftige Studien, die definierte motivationale und motorische Teilprozesse bei Komorbidität von Depression im Alter und Frailty untersuchen, werden Erkrankungsmechanismen aufschlüsseln, den Beitrag von biologischer Alterung zu Depressionen im hohen Lebensalter präzisieren und letztlich die Behandlung dieser vulnerablen Patientengruppe verbessern.

Fazit für die Praxis

- Die Beurteilung von Frailty unterstützt die Behandlung von Depression im Alter bei der Therapieauswahl, der Verlaufs- und Prognoseabschätzung sowie der Versorgungsplanung.
- Frailty kann durch einfach anzuwendende Instrumente identifiziert werden, z. B. die Klinische Frailty-Skala (CFS). Zur Beurteilung von Depressivität bei Patienten mit Frailty sind Instrumente von Vorteil, die nur wenige oder keine körperlichen Depressionssymptome beinhalten, beispielsweise die Geriatrische Depressionsskala (GDS).
- Frailty und Depression im Alter gehen mit Funktionsstörungen in definierten Hirnnetzwerken einher, die in Zukunft zur Verlaufs- und Therapieprädiktion herangezogen werden könnten.
- Alterspatienten mit Depression und Frailty profitieren von Verhaltensaktivierung und körperlichem Training. Der Nutzen von Psychopharmakotherapie oder Hirnstimulationsverfahren ist für diese vulnerable Patientengruppe noch ungewiss.

Korrespondenzadresse

Dr. M. S. Depping

Klinik für Allgemeine Psychiatrie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg
Voßstr. 4, 69115 Heidelberg, Deutschland
malte.depping@med.uni-heidelberg.de

Danksagung. Die Autorinnen und Autoren bedanken sich für die Forschungsförderung durch die Dietmar Hopp Stiftung (1DH2111009).

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.S. Depping, L. Köhler-Ipek, P. Ullrich, K. Hauer und R.C. Wolf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Adkins TJ, Lee TG (2021) Reward modulates cortical representations of action. *Neuroimage* 228:117708
- Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M et al (2016) Vascular depression consensus report—a critical update. *BMC Med* 14:161
- Alexopoulos GS (2019) Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry* 9:188
- Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Yuen G et al (2013) Functional connectivity in apathy of late-life depression: a preliminary study. *J Affect Disord* 149:398–405
- Bonnelle V, Manohar S, Behrens T et al (2016) Individual differences in premotor brain systems underlie behavioral apathy. *Cereb Cortex* 26:807–819
- Brown PJ, Ciarleglio A, Roose SP et al (2021) Frailty worsens antidepressant treatment outcomes in late life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 29:944–955
- Brown PJ, Roose SP, O'boyle KR et al (2020) Frailty and its correlates in adults with late life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 28:145–154
- Brown PJ, Rutherford BR, Yaffe K et al (2016) The depressed frail phenotype: the clinical manifestation of increased biological aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 24:1084–1094
- Buchman AS, Yu L, Wilson RS et al (2013) Association of brain pathology with the progression of frailty in older adults. *Neurology* 80:2055–2061
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al (2022) Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung (Version 3.0)
- Chen WT, Chou KH, Liu LK et al (2015) Reduced cerebellar gray matter is a neural signature of physical frailty. *Hum Brain Mapp* 36:3666–3676
- Clegg A, Young J, Iliffe S et al (2013) Frailty in elderly people. *Lancet* 381:752–762
- Dudman JT, Krakauer JW (2016) The basal ganglia: from motor commands to the control of vigor. *Curr Opin Neurobiol* 37:158–166
- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M146–M156
- Hallford DJ, Sharma MK (2019) Anticipatory pleasure for future experiences in schizophrenia spectrum disorders and major depression: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol* 58:357–383
- Hirjak D, Fritze S, Northoff G et al (2021) The sensorimotor domain in the research domain criteria system: progress and perspectives. *Nervenarzt* 92:915–924
- Jellinger KA (2022) The enigma of vascular depression in old age: a critical update. *J Neural Transm* 129:961–976
- Kant IMJ, Mutsaerts H, van Montfort SJT et al (2019) The association between frailty and MRI features of cerebral small vessel disease. *Sci Rep* 9:11343
- Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y et al (2018) Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 43:2231–2238
- King BR, van Ruitenbeek P, Leunissen I et al (2018) Age-related declines in motor performance are associated with decreased segregation of large-scale resting state brain networks. *Cereb Cortex* 28:4390–4402
- Korn CW, Wolf RC (2021) Negative valence systems in the system of research domain criteria: empirical results and new developments. *Nervenarzt* 92:868–877
- Kryza-Lacombe M, Pearson N, Lyubomirsky S et al (2021) Changes in neural reward processing following amplification of positivity treatment for depression and anxiety: preliminary findings from a randomized waitlist controlled trial. *Behav Res Ther* 142:103860
- Lammers F, Zacharias N, Borchers F et al (2020) Functional connectivity of the supplementary motor network is associated with fried's modified frailty score in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 75:2239–2248
- Lammers-Lietz F, Zacharias N, Mörgeli R et al (2022) Functional connectivity of the supplementary and presupplementary motor areas in postoperative transition between stages of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 77(12):2464–2473. <https://doi.org/10.1093/gerona/gjac012>
- Lugtenburg A, Zuidersma M, Wardenaar KJ et al (2021) Subtypes of late-life depression: a data-driven approach on cognitive domains and physical frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 76:141–150
- Mezuk B, Lohman M, Dumenci L et al (2013) Are depression and frailty overlapping syndromes in mid- and late-life? A latent variable analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 21:560–569
- Nishita Y, Nakamura A, Kato T et al (2019) Links between physical frailty and regional gray matter volumes in older adults: a voxel-based morphometry study. *J Am Med Dir Assoc* 20:1587–1592.e7
- Oberlin LE, Victoria LW, Ilieva I et al (2022) Comparison of functional and structural neural network features in older adults with depression with vs without apathy and association with response to escitalopram: secondary analysis of a nonrandomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 5:e2224142
- Orgeta V, Brede J, Livingston G (2017) Behavioural activation for depression in older people: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 211:274–279
- Pimontel MA, Kanellopoulos D, Gunning FM (2020) Neuroanatomical abnormalities in older depressed adults with apathy: a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 33:289–303
- Puts MTE, Toubasi S, Andrew MK et al (2017) Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age Ageing* 46:383–392

Late-life depression and frailty—Epidemiological, clinical and neurobiological associations

Background: Depression is the most common mental disorder in older adults and is influenced by age-related processes. Frailty is a well-established clinical expression of ageing that implies a state of increased vulnerability to stressor events as well as increased risks of disability, hospitalization and death. Neurobiological findings will disentangle the comorbidity of frailty and depression and may inform future management of depression in old age.

Objective: This narrative review provides an overview of the comorbidity of late-life depression and frailty, with a focus on neuroscientific findings that are organized within the research domain criteria (RDoC) framework.

Results: More than one third of old people with depression are affected by frailty, which results in more chronic depression and in poorer efficacy and tolerability of antidepressant medication. Depression and frailty share motivational and psychomotor characteristics, particularly apathy, decreased physical activity and fatigue. In patients with frailty, altered activity of the supplementary motor cortex is associated with motor performance deficits. Patients with late-life depression and apathy are characterized by abnormal structure and altered functional connectivity of the reward network and the salience network, along with altered functional connectivity of these networks with premotor brain areas.

Conclusion: Identifying frailty in older adults with depression is relevant for prognostic assessment and treatment. A better understanding of the neuronal mechanisms of comorbidity will provide potential targets for future personalized therapeutic interventions.

Keywords

Geriatric psychiatry · Biological aging · Reward processing · Movement initiation · Apathy

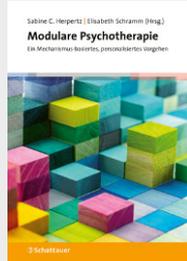
32. Rothkirch M, Tonn J, Köhler S et al (2017) Neural mechanisms of reinforcement learning in unmedicated patients with major depressive disorder. *Brain* 140:1147–1157
33. Rupprechter S, Romaniuk L, Series P et al (2020) Blunted medial prefrontal cortico-limbic reward-related effective connectivity and depression. *Brain* 143:1946–1956
34. Rutherford BR, Slifstein M, Chen C et al (2019) Effects of L-DOPA monotherapy on psychomotor speed and [11C] raclopride binding in high-risk older adults with depression. *Biol Psychiatry* 86:221–229
35. Salamone JD, Yohn SE, López-Cruz L et al (2016) Activational and effort-related aspects of motivation: neural mechanisms and implications for psychopathology. *Brain* 139:1325–1347
36. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J et al (2016) Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res* 77:42–51
37. Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB et al (2010) Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 34:721–733
38. Soldan A, Alfini A, Pettigrew C et al (2022) Actigraphy-estimated physical activity is associated with functional and structural brain connectivity among older adults. *Neurobiol Aging* 116:32–40
39. Soldan A, Pettigrew C, Zhu Y et al (2021) Association of lifestyle activities with functional brain connectivity and relationship to cognitive decline among older adults. *Cereb Cortex* 31:5637–5651
40. Soysal P, Veronese N, Thompson T et al (2017) Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 36:78–87
41. Suárez-Méndez I, Doval S, Walter S et al (2020) Functional connectivity disruption in frail older adults without global cognitive deficits. *Front Med* 7:322
42. Sutton JL, Gould RL, Coulson MC et al (2019) Multicomponent frailty assessment tools for older people with psychiatric disorders: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 67:1085–1095
43. Taylor WD, Zald DH, Felger JC et al (2022) Influences of dopaminergic system dysfunction on late-life depression. *Mol Psychiatry* 27:180–191
44. Tian Q, Williams OA, Landman BA et al (2020) Microstructural neuroimaging of frailty in cognitively normal older adults. *Front Med* 7:546344
45. Walther S, Alexaki D, Schoretsanitis G et al (2020) Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation to treat psychomotor slowing: a transdiagnostic, mechanism-based randomized double-blind controlled trial. *Schizophr Bull Open*. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa020>
46. Walther S, Bernard JA, Mittal VA et al (2019) The utility of an RDoC motor domain to understand psychomotor symptoms in depression. *Psychol Med* 49:212–216
47. Whitton AE, Reinen JM, Slifstein M et al (2020) Baseline reward processing and ventrostriatal dopamine function are associated with pramipexole response in depression. *Brain* 143:701–710
48. Won J, Callow DD, Pena GS et al (2021) Evidence for exercise-related plasticity in functional and structural neural network connectivity. *Neurosci Biobehav Rev* 131:923–940
49. Yuen GS, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ et al (2014) The salience network in the apathy of late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 29:1116–1124

Sabine C. Herpertz, Elisabeth Schramm (Hrsg.)

Modulare Psychotherapie

Ein Mechanismus-basiertes, personalisiertes Vorgehen

Stuttgart: Schattauer Verlag 2022, 1, 160 S., (ISBN: 978-3-608-40147-9), 28 EUR



Entstanden aus dem Unbehagen an der Kultur und Empirie störungsspezifischer Psychotherapien mit ihrer häufig fehlenden Individualisierung und angesichts der Überforderung von Psychotherapeuten durch das Erlernen immer neuer Manuale entwickeln die Herausgeberinnen und Autor*innen in einem ersten deutschsprachigen Buch die Grundkonzeption, Hintergründe und Herausforderungen einer modularen Psychotherapie: „Modularität bedeutet die Auftrennung komplexer Programme in einfache, unabhängig voneinander wirksame Teile“ schreibt Sabine Herpertz (S. 25). Gemeint sind

bekannte Module wie Techniken zur Emotionsregulation, kognitiven Umstrukturierung etc. Wissenschaftlich abgeleitet aus Dismantling- und Effectiveness-Studien, erhebt die Modulare Psychotherapie den Anspruch eines personalisierten, transdiagnostischen und zumindest in Teilen transtheoretischen (Lutz et al., S. 59) Ansatzes, der künftig zudem (KI-) datenbasiert, prozess- und ergebnisorientiert – und eben nicht zufällig oder eklektizistisch – Algorithmen für den Einsatz von Behandlungsmodulen zu Beginn und im Therapieverlauf liefern soll. Somit soll das Ganze wirksamer werden als die Summe seiner Einzelelemente. Wie die Autorinnen in Kapitel 2 selbst schreiben, wirkt der Begriff eines prozessorientierten passender als der eines mechanismus-basierten Vorgehens.

Handelt es sich bei dem modularen Ansatz also um einen Paradigmenwechsel in der Psychotherapie, auch wenn er mitunter bereits angewendet wird? Diese entscheidende Frage stellen sich auch die Autorinnen, ohne dass sie sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt beantworten können. Dafür stellen sich zu viele weitere Fragen, etwa, ob die einzelnen Module wirklich unabhängig voneinander wirken; wie Psychotherapeut*innen vorläufig rein klinisch entscheiden sollten, welche Therapieelemente wann auszuwählen sind; und welche Rolle dabei Kontextfaktoren spielen. Letztlich wird es auch auf die Wirksamkeit des Ansatzes in RCTs als auch unter naturalistischen Bedingungen ankommen (das ist der Anspruch), bevor die Diskussion über eine grundlegende, Therapieschulen verlassende Änderung von Aus- und Weiterbildung sowie Psychotherapie-Richtlinien geführt werden kann.

Zweifellos bietet der Ansatz einer modularen Psychotherapie das zukunftsweisende Potenzial, Probleme der störungsspezifischen Ansätze wie die fehlende Berücksichtigung von Komorbidität und individuellen Therapiezielen zu überwinden und andererseits personenzentrierte und weniger an Diagnosen orientierte Therapien zu gestalten. Er könnte auch mit etwas überschaubarerem Aufwand erlernbar und, so die Hoffnung der Autor*innen, leichter in der ambulanten wie (teil)stationären, auch multiprofessionell organisierten Versorgungslandschaft implementierbar, adaptiv und flexibel einsetzbar sein. Auch wenn dies weitgesteckte Ziele sind: Dieses Buch, das u.a. alle wissenschaftlich interessierten Psychotherapeut*innen ansprechen dürfte, ist von einer sehr klaren und prägnanten Schreibweise geprägt, die überzeugend und gleichzeitig bescheiden ist. Was bleibt, ist den Herausgeberinnen und Autor*innen zu gratulieren, es ist ein mutiges und zukunftsweisendes Buch.

Martin Driessen, Bielefeld