

PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE BEI ESSSTÖRUNGEN

PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF EATING DISORDERS

Bernhard Osen

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den Stand der Forschung zur Psychopharmakotherapie bei Essstörungen. Es wurden dabei im Wesentlichen kontrollierte Studien zur Therapie der Anorexia nervosa, der Bulimia nervosa und der Binge-Eating-Störung berücksichtigt. Die Ergebnisse der Studien zur psychopharmakologischen Behandlung der Anorexia nervosa sind insgesamt nicht sehr ermutigend. Nachdem frühe Studien mit dem appetitstimulierenden Medikament *Cyproheptadin*, mit Opiatantagonisten und mit klassischen Neuroleptika keine positiven Effekte zeigten, konzentrierten sich neuere Arbeiten vor allem auf Antidepressiva und neuere Neuroleptika. Bei den überwiegend an stationären Patienten durchgeführten Untersuchungen zu Antidepressiva ließ sich ebenfalls kaum eine positive Wirkung auf die anorektische Symptomatik finden. Lediglich eine Studie fand positive Ergebnisse für *Fluoxetin* im Langzeitverlauf bei ambulant behandelten Anorexiepatienten. Es werden einige Hypothesen über die Gründe der fehlenden Effekte diskutiert. Offene Studien zu *Risperidon* und vor allem *Olanzapin* zeigen ermutigende positive Effekte. Der Beleg durch kontrollierte Studien steht allerdings noch aus.

Für die psychopharmakologische Behandlung der Bulimia nervosa haben sich Antidepressiva als am wirksamsten erwiesen. Es gibt keine eindeutigen Hinweise auf die bessere therapeutische Wirksamkeit eines bestimmten Antidepressivums. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wurden aber von den Patienten besser vertragen. Auch wenn eine kombinierte Behandlung aus kognitiver Verhaltenstherapie und antidepressiver Therapie bessere Ergebnisse zeigte, wurde die alleinige kognitive Therapie von den Patienten besser akzeptiert als die Kombinationsbehandlung.

Die Ergebnisse kontrollierter Studien zur Psychopharmakologie der Binge-Eating-Störung sind wegen der erst jüngst standardisierten Diagnostik eher noch als vorläufig zu betrachten. Antidepressiva waren hinsichtlich der Reduktion von Heißhungeranfällen und Erbrechen einer Placebobehandlung überlegen. Es zeigten sich jedoch keine überzeugenden Ergebnisse bei der Reduktion des Übergewichtes, was hingegen für das Antikonvulsivum *Topiramate* in einigen neueren kontrollierten Studien zutraf. Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse von *Sibutramin* wurden mehrere neuere kontrollierten Studien zu diesem Adipositasmittel dargestellt, auch wenn es sich bei *Sibutramin* nicht um ein Psychopharmakon handelt.

Schlüsselwörter Psychopharmaka – Pharmakotherapie – Antidepressiva – Therapie – Essstörungen – Bulimia nervosa – Anorexia nervosa – Binge Eating Disorder

Summary

The following article provides a review on the current state of scientific research on the psychopharmacotherapy of eating disorders. Pharmacotherapy studies on anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder are described. The results of the studies on psychopharmacological treatment of anorexia nervosa are not very encouraging. Since earlier studies on *cyproheptadine*, an agent which stimulates appetite, opiate antagonists and neuroleptics did not show positive effects, recent research focused on antidepressants and atypical neuroleptics. The majority of studies with antidepressants were conducted on inpatients and did not show positive results on anorectic symptoms. Only one study reported positive long-term results on out-patient anorexics. The article discusses some of the possible reasons for the lack of efficacy of antidepressants. Some uncontrolled trials report encouraging results of *risperidone* and *olanzapine*, but controlled trials are necessary to establish the efficacy of atypical neuroleptics in the therapy of anorexia nervosa.

Antidepressants have been shown to be the most effective agents in treating bulimia nervosa psychopharmacologically. There is no clear evidence of one antidepressant having a better therapeutical effect than others. However, selective serotonin reuptake-inhibitors were better tolerated by the patients. The combination of cognitive-behavioral therapy (CBT) and antidepressant pharmacology showed better results than CBT alone, while CBT without pharmacological therapy was better accepted by the patients.

The results of controlled trials investigating the effects of psychopharmacotherapy on binge-eating-disorder must be considered preliminary, as standardized assessment tools have only recently been available. Antidepressants were superior to placebos concerning reduction of binge episodes and vomiting. There were no convincing effects on weight-reduction. The anticonvulsant *topiramate* has been found to be effective in weight reduction in some recent controlled trials. Since the antiobesity agent *sibutramine* has shown to be effective in treatment of binge eating, a summary of recent controlled trials are described, although *sibutramine* is not an psychopharmacological agent.

Keywords psychopharmacology – pharmacotherapy – antidepressants – treatment – eating disorders – anorexia nervosa – bulimia nervosa – binge eating disorder

Behandlungsansätze bei Essstörungen sind in der Regel multimodal konzipiert und versuchen, an mehreren Bedingungsfaktoren anzusetzen. Sie enthalten neben strukturierten Programmen zur Wiederherstellung einer geregelten und ausgewogenen Mahlzeitenstruktur Informationsvermittlung über Auswirkungen von Fehl- bzw. Unterernährung und Diätverhalten sowie über entstehende und aufrechterhaltende Faktoren von Essstörungen und deren Auswirkungen auf die körperliche und psychische Befindlichkeit. Daneben sind typische dysfunktionale kognitive Einstellungen sowie Förderung sozialer Kompetenzen und selbstwertsteigernde Maßnahmen Gegenstand der Therapie. Hinzu kommen therapeutische Strategien zum verbesserten Umgang mit belastenden psychosozialen Umständen und zur Erhöhung der Stresstoleranz. Zur ausführlichen Darstellung des multimodalen Ansatzes siehe auch Fichter (1989) und APA (2000).

Bei der medikamentösen Therapie wurden wegen ähnlicher Veränderungen im Neurotransmittersystem und der neuroendokrinen Sekretion wie bei Depressionen entsprechende psychopharmakologische Behandlungsansätze angewandt.

Psychopharmakologische Behandlung der Anorexia nervosa

Wegen der komplexen Ätiologie der Störung gibt es bisher noch keine einheitliche ätiologisch begründete psychopharmakologische Behandlungsstrategie für die Anorexia nervosa. Kontrollierte Medikamentenstudien liegen für dieses Krankheitsbild nur in geringem Umfang vor. Mitchell et al. (2001) haben dies auf folgende Faktoren zurückgeführt: Da Anorexiepatienten in der Regel ein multimodales Behandlungssetting mit multiplen Interventionen benötigen, sind die Effekte einer gleichzeitigen pharmakologischen Behandlung schwer zu evaluieren (vgl. dazu auch Fichter et al., 1991). Bei fehlender Krankheitseinsicht der Patienten zeigen sich häufig Compliance-Probleme. Da viele minderjährig sind, ergeben sich Schwierigkeiten bei der Einverständniserklärung, so dass insgesamt nur kleine Fallzahlen in den jeweiligen Untersuchungen zu Verfügung stehen.

Die meisten publizierten Studien hatten zum Ziel, durch die Medikation eine Gewichtssteigerung zu provozieren, überwertige Gedanken über Figur und Gewicht zu reduzieren oder affektive Symptome zu behandeln. In frühen medikamentösen Ansätzen wurden appetitstimulierende Medikamente, wie z.B. *Cyproheptadin*, untersucht (Goldberg et al., 1979; Vigersky et al., 1977). Die Vorstellung die Anorexia nervosa über appetitsteigernde Medikamente zu behandeln, ist insofern naiv, als der Anorexia nervosa keine Appetitstörung zugrunde liegt. Es zeigten sich auch keine nennenswerten Effekte auf Gewichtszunahme oder andere Symptome der Magersucht. Der Versuch, durch die appetitsteigernde Wirkung von *Tetrahydrocannabinol* (THC) – der in Marihuana enthaltenen psychoaktiven Substanz – eine Gewichtssteigerung bei Magersüchtigen zu bewirken, erbrachte ebenfalls keine positiven Ergebnisse (Gross et al., 1983). THC führte jedoch bei mehreren Patienten zu dysphorischen Reaktionen, so dass die Behandlung in diesen Fällen abgebrochen wurde.

Antidepressiva

Hohe Komorbiditätsraten von 50 - 70 % für Major Depression oder Dysthymia bei Essstörungspatienten, die Behandlung suchen, und Lebenszeitprävalenzen von ca. 25 % für Zwangsstörung und Angststörungen (Halmi et al., 1991; Cooper, 1995; Edelstein, 1992) haben dazu geführt, dass die Gruppe der Antidepressiva die am häufigsten untersuchte Medikamentengruppe ist. Dabei wurde versucht, die zugrunde liegende bzw. begleitende depressive Störung zu behandeln und gleichzeitig den vor allem bei den trizyklischen Antidepressiva vorhandenen Nebeneffekt der Gewichtszunahme zu nutzen. Antidepressiva wirken stimmungsaufhellend und angstlösend, z.T. auch sedierend bzw. aktivierend. Die größte Gruppe stellen die trizyklischen Antidepressiva dar. Die Bezeichnung „trizyklisch“ weist dabei auf die chemische Formel mit einer dreifachen Ringstruktur hin. In den letzten 20 Jahren wurden neuere Substanzen entwickelt, die selektiver an Serotonin oder Noradrenalinrezeptoren binden und wegen dieser Selektivität meist besser toleriert werden. Die am häufigsten verwandte Substanzklasse ist die Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Es liegen drei randomisierte kontrollierte Studien zu trizyklischen Antidepressiva (*Amitriptylin*, *Clomipramin*) vor. Lacey und Crisp (1980) untersuchten 16 stationäre Patienten, die entweder 50 mg *Clomipramin* oder Placebo erhielten. Den Patienten wurden Bettruhe und 2600 kcal/Tag verordnet, bis sie ihr Zielgewicht erreicht hatten. Alle bekamen begleitend Psychotherapie. Die Autoren fanden keinen Unterschied bei der Gewichtszunahme bzw. der benötigten Zeit bis zum Erreichen des Zielgewichtes. Biederman et al. (1985) führten eine 5-wöchige Studie mit 43 ambulanten und stationären Patienten durch. 18 Patienten lehnten die pharmakologische Behandlung ab. Sie erhielten eine psychosoziale Behandlung und wurden als Kontrollgruppe eingeschlossen. Den übrigen Patienten wurde eine mittlere Dosis von 115 mg/Tag *Amitriptylin* oder Placebo verabreicht. Die Plasmaspiegel des Medikamentes und seines Hauptmetaboliten zeigten eine erhebliche Streubreite, und es traten beträchtliche Nebenwirkungen auf, wie z.B. Schwindel, Mundtrockenheit, Hypotonie und vermehrtes Schwitzen. Die Gewichtszunahme war in allen drei Gruppen in etwa gleich, und es zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen auf Depressivität oder andere Symptome der Anorexia nervosa. Halmi et al. (1986) fanden in einer Studie mit 72 stationären Patienten, die entweder das appetitstimulierende Medikament *Cyproheptadin* oder *Amitriptylin* oder Placebo erhielten, keine signifikanten Medikamenteneffekte für *Amitriptylin*. Die Autoren stellten fest, dass das Ausgangsgewicht den Therapieerfolg beeinflusste und dass sich mit der Gewichtszunahme an sich die depressive Symptomatik besserte.

Insgesamt sind die Ergebnisse für trizyklische Antidepressiva nicht sehr ermutigend. Der erhoffte Effekt, die Nebenwirkung der Gewichtszunahme therapeutisch zu nutzen, konnte nicht erzielt werden. Es zeigte sich, dass dieser Effekt in Kombination mit anderen Nebenwirkungen zu deutlichen Compliance-Problemen führte. Auch die depressive Stimmung wurde nicht signifikant gebessert.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der positiven Effekte bei der Behandlung von Zwangsstörungen, die bei Magersüchtigen gehäuft zu beobachten sind, konzentrierten sich die Studien der letzten 10 Jahre mehr und mehr auf die Untersuchung der SSRIs.

Attia et al. (1998) untersuchten in einer placebokontrollierten Studie die Wirkung von *Fluoxetin* an 33 stationären Anorexiepatienten. Die maximale Dosierung betrug 60 mg/Tag. Alle Patienten erhielten zusätzlich kognitive Verhaltenstherapie und bekamen täglich eine festgelegte Kalorienmenge verordnet. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 5 Wochen. Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keinen Unterschied bei Depression und Symptomreduktion der Essstörung. Die Autoren räumten ein, dass ein Medikamenteneffekt angesichts der anderen Interventionen nur schwer festzustellen sei.

Die einzige placebokontrollierte Doppelblindstudie, die ein Antidepressivum als Erhaltungstherapie untersuchte, wurde von Kaye et al. (2001) veröffentlicht. 39 Patienten erhielten über 52 Wochen entweder *Fluoxetin* oder Placebo in einer Dosierung zwischen 20 und 60 mg/Tag. Ambulante Psychotherapie war während der Behandlungsphase erlaubt, falls es von den Patienten gewünscht wurde. Von den 16 mit *Fluoxetin* behandelten Patienten nahmen 19 die Medikation über ein Jahr, während in der Placebogruppe nur 3 Patienten die Placeboeinnahme beibehielten. Diejenigen, die *Fluoxetin* über ein Jahr eingenommen hatten, wiesen ein signifikant höheres Gewicht und eine Abnahme der Hauptsymptome der Anorexia nervosa sowie zwanghafter Denkweisen auf. Die depressive und ängstliche Stimmung hatte sich ebenfalls reduziert. Teilnehmer, die in der Placebogruppe erfolgreich waren, zeigten niedrigere Ausgangswerte bei Depression und Angst.

Fassino et al. (2002) fanden in einer 3-monatigen an 52 Patienten durchgeführten placebokontrollierten Studie für *Citalopram* ähnliche Ergebnisse. Es zeigten sich Verbesserungen bei der depressiven Symptomatik und bei zwanghaften Verhaltensmustern in der Verumgruppe. Die Gewichtszunahme war jedoch in beiden Gruppen gleich.

Eine Reihe weiterer Pilot- und Fallstudien liegt zu antidepressiven Substanzen wie *Sertralin* (Santonastaso et al., 2001; Frank et al., 2001), *Citalopram* (Calandra et al., 1999; Pallanti et al., 1997) und *Venlafaxin* (Ricca et al., 1999) vor. Diese Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse, und es sind weitere randomisierte kontrollierte Studien notwendig, um eindeutige Aussagen über deren Wirksamkeit machen zu können.

Insgesamt haben die Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei Anorexia nervosa keine befriedigenden Ergebnisse erbracht. Dies mag mit den schon erwähnten Schwierigkeiten bei der Durchführung von Pharmakotherapiestudien bei Patienten mit Anorexia nervosa zusammenhängen. Es wurde aber auch diskutiert, ob biologische Mechanismen für ein vermindertes Ansprechen auch der depressiven Symptomatik unterhalb eines bestimmten Gewichtes verantwortlich sein könnten (Saliman, 1989). Eine Übersicht über Veränderungen im Neurotransmittersystem bei unterernährten Tieren,

die auf ein vermindertes Ansprechen von Psychopharmaka bei Unterernährung schließen lassen, findet sich bei Almeida et al. (1996). Gestützt auf neuere Studienergebnisse und klinische Beobachtungen stellen Halbreich und Kahn (2000) in ihrer Arbeit die Hypothese auf, dass Veränderungen der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren die Wirkung von Psychopharmaka behindern könnten.

Darüber hinaus wurde die Frage diskutiert, ob fehlende Nahrungsbestandteile die Wirksamkeit von Psychopharmaka bei Patienten mit Anorexia nervosa verhindern. Von besonderem Interesse waren hierbei *Tryptophan* als Vorstufe des Serotonins (Goodwin et al., 1987), *Zink*, dessen Mangel zu erhöhter Membrandurchlässigkeit führen kann (McClain et al., 1993), sowie *Vitamin B6* und *Vitamin B12*, die an der Tryptophansynthese beteiligt sind (Sharma und Dakshinamurti, 1994; Coppen et al., 1989). Es wurde angenommen, dass erniedrigte Vitaminkonzentrationen dieser B-Vitamine die serotonerge Funktion der SSRIs herabsetzten (Rock und Curran-Celentano, 1994; Rock und Vasantharajan, 1995). Barbarich et al. (2004a) fanden in einer jüngst veröffentlichten placebokontrollierten Doppelblinduntersuchung, dass die zusätzliche Gabe von Multivitaminpräparaten, die u.a. *Tryptophan* und 100% der täglich empfohlenen Menge an Vitaminen und Spurenelementen enthielten, die Wirksamkeit von *Fluoxetin* nicht verbesserten.

Lithium

Gross et al. (1981) untersuchten an 16 Patienten in einer 4-wöchigen placebokontrollierten Doppelblindstudie die Effekte von *Lithium*. In der 3. und 4. Behandlungswoche zeigte die Medikamentengruppe eine signifikant höhere Gewichtszunahme als die Placebogruppe (5,3 kg vs. 3,9 kg). Positive Auswirkungen auf die Stimmung fanden sich nicht. Die am Ende der Behandlung festgestellte höhere Ausschüttung des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons TSH in der Medikamentengruppe wurde als nicht signifikant gewertet, könnte aber Ausdruck einer beginnenden Hypothyreose gewesen sein. Wegen der geringen therapeutischen Breite ist *Lithium* allerdings für die Behandlung von magersüchtigen Patienten mit häufigen Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes wenig geeignet.

Neuroleptika

Körperschemastörung und überwertige Ideen zu Figur und Gewicht sind bei magersüchtigen Patienten zu Beginn der Erkrankung häufig so unkorrigierbar, dass sie von manchen Autoren mit psychotischen Störungen verglichen wurden (Kraus et al., 1999). Die bei vielen herkömmlichen und auch neueren Antipsychotika häufig auftretende Nebenwirkung der Gewichtszunahme ist für die Therapie der Anorexia nervosa als ein zusätzlicher erwünschter Effekt. In der Literatur finden sich zwei Studien von Vandereycken und Pierloot (1982) und Vandereycken (1984), die zunächst *Pimozid* und später *Sulpirid* doppelblind placebokontrolliert untersuchten. Es ergaben sich keine signifikanten Verbesserungen durch die Behandlung. Angesichts der ausgeprägten Nebenwirkungen einschließlich der Gefahr von irreversiblen Spätdyskinesien erscheinen klassische Neuroleptika für die Behandlung der Anorexia nervosa nicht geeignet.

Innerhalb der letzten 15 Jahre sind neben *Clozapin*, das wegen der Gefahr einer Agranulozytose einer kontrollierten Anwendung unterliegt, eine Reihe weiterer so genannter atypischer Neuroleptika entwickelt worden. Sie zeichnen sich durch ein weitaus günstigeres Nebenwirkungsprofil aus, insbesondere durch die geringe Wahrscheinlichkeit extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen. Offene Studien und Fallstudien liegen zu *Amisulprid* (Ruggiero et al., 2001), *Risperidon* (Newman-Toker, 2000) und *Olanzapin* (Hansen, 1999; Jensen und Mejhelde, 2000; Gaskill et al., 2001; La Via et al., 2000; Mehler et al., 2001; Powers et al., 2002; Boachie et al., 2003; Malina et al., 2003; Barbarich et al., 2004b) vor. Am vielversprechendsten scheint *Olanzapin* zu sein, das in mehreren nicht kontrollierten Studien und Einzelfallberichten günstige Effekte bei der Gewichtszunahme und der Reduktion von Kernsymptomen der Essstörung wie überwertige Ideen und Ängste in Bezug auf Figur und Gewicht sowie Bewegungsdrang zeigte. Als Hauptnebenwirkung wurde vor allem Müdigkeit beklagt. Es fehlen jedoch noch randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien, um die Effekte eindeutig nachweisen zu können.

Schlussfolgerungen

Studien zur psychopharmakologischen Behandlung der Anorexia nervosa sind wegen des in der Regel notwendigen multimodalen Behandlungssettings und der teils krankheitsimmanenten Compliance-Probleme schwer durchführbar. Im Wesentlichen konzentrierten sich die Untersuchungen auf Antidepressiva und neuere Antipsychotika. Die Ergebnisse der Antidepressivastudien zeigten, möglicherweise auch aufgrund der durch Untergewicht bedingten biologischen Veränderungen, wenig positive Effekte. Lediglich eine in den letzten Jahren an ambulanten Patienten durchgeführte Studie zeigte im Langzeitverlauf nach erzielter Gewichtsnormalisierung positive Ergebnisse für *Fluoxetin* in den Bereichen Gewichtszunahme, Hauptsymptomatik der Essstörung und affektive Symptome. Beim Einsatz antidepressiver Substanzen bei anorektischen Patienten mit komorbider Depression muss beachtet werden, dass trizyklische Substanzen die Neigung anorektischer Patienten zu Herzrhythmusstörungen verstärken können und dass eine Ernährungsrehabilitation allein in den meisten Fällen schon zu einem Rückgang der depressiven Symptomatik führt. Erste Pilotstudien zu neueren Antipsychotika deuten auf ermutigende positive Effekte vor allem durch *Olanzapin* hin, wobei randomisierte placebokontrollierte Studien noch fehlen, die die vorläufigen Ergebnisse untermauern oder widerlegen könnten. Auch bei der Anwendung von Antipsychotika müssen die möglichen kardialen Nebenwirkungen beachtet werden.

In den Behandlungsleitlinien verschiedener Fachgesellschaften werden Empfehlungen zur psychopharmakologischen Behandlung deshalb auch sehr zurückhaltend formuliert. So werden in den Praxisleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Fichter et al., 2000) Antidepressiva nicht als Therapie der ersten Wahl bei Anorexia nervosa empfohlen, wobei eingeräumt wird, dass sie in Einzelfällen sinnvoll sein können. Patienten mit bulimischer

Symptomatik profitieren danach möglicherweise von der Einnahme von SSRIs. In den Behandlungsleitlinien der American Psychiatric Association (APA, 2000) werden SSRIs zur Behandlung der Anorexia nervosa dann für sinnvoll erachtet, wenn depressive, impulsive oder Zwangssymptome trotz oder anstatt einer Gewichtszunahme weiter bestehen.

Psychopharmakotherapie der Bulimia nervosa

Patientinnen mit Bulimia nervosa weisen hohe Komorbiditätsraten mit depressiven Erkrankungen auf. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 50% und 70% Lebenszeitprävalenz und ca. 25% Punktprävalenz für die Diagnose einer Major Depression (Braun et al., 1994; Herzog et al., 1992). Daneben zeigte sich auch eine erhöhte Prävalenz affektiver Erkrankungen bei Familienangehörigen bulimischer Patienten. Das relative Risiko einer unipolaren oder bipolaren affektiven Erkrankung beträgt bei Verwandten bulimischer Patienten 2 bis 3,5 % im Vergleich zu Verwandten von Kontrollpersonen (Strober, 1992). Zudem zeigten sich ähnliche neuroendokrine Veränderungen wie bei Depressionen. Wegen dieser Befunde konzentrierte sich die Forschung auf die Untersuchung der Wirkung von Antidepressiva auf die bulimische Symptomatik.

Antidepressiva

In zahlreichen kontrollierten Studien konnte eine Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion von Heißhungeranfällen, Erbrechen und einer begleitenden depressiven Symptomatik für die Substanzen *Imipramin* (Pope et al., 1983; Agras et al., 1987; Kaplan et al., 1983; Alger et al., 1991), *Desipramin* (Hughes et al., 1986; Blouin et al., 1988; Barlow et al., 1988; Walsh et al., 1991) und *Monoaminoxidasehemmern* (Walsh et al., 1984; Kennedy et al., 1988, 1993) nachgewiesen werden. In der Studie von Mitchell und Groat zu *Amitriptylin* (1984) konnte dagegen keine Reduktion der Heißhungerattacken gefunden werden. Die Teilnehmer der Studie erhielten gleichzeitig eine Verhaltenstherapie. Möglicherweise ist - wie in der Studie von Fichter et al. (1991) mit *Fluoxetin* - die fehlende Wirksamkeit auf den günstigen Einfluss der psychotherapeutischen Maßnahmen zurückzuführen, so dass der Medikamenteneffekt nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Insgesamt waren die Abbrecherquoten in den Studien mit trizyklischen Antidepressiva jedoch hoch, weshalb in neuerer Zeit vor allem die Wirksamkeit von SSRIs wie *Fluoxetin* und *Fluvoxamin* untersucht wurden.

Insbesondere die Ergebnisse zweier große Multicenterstudien mit insgesamt 785 Patienten haben dazu beigetragen, dass *Fluoxetin* als bisher einziges Medikament die Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) in den USA zur Behandlung der Bulimia nervosa erhielt und in der Folge auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland, hier allerdings nur in Kombination mit Psychotherapie. Die *Fluoxetine* Bulimia Nervosa Collaborative Study Group (FBNCSSG) (1992) untersuchte 387 bulimische Patienten mit mehr als 3 Heißhungeranfällen pro Woche innerhalb der letzten 6 Monate. Es wurden ausschließlich Teilnehmer aufgenommen, die in den vorausgegangenen

4 Wochen keine Psychotherapie begonnen hatten und keine zusätzliche Medikation erhielten. Vor der Randomisierung wurden Placebo-Responder ausgeschlossen. Die übrigen Patienten erhielten entweder Placebo oder 20 mg bzw. 60 mg *Fluoxetin* pro Tag. Die Gruppe mit der 60mg-Dosierung zeigte die besten Ergebnisse bei der Reduktion von Heißhungerattacken und Erbrechen. 20 mg *Fluoxetin* pro Tag war nur in Bezug auf Erbrechen der Placebogruppe überlegen, nicht jedoch in der Reduktion der Heißhungerattacken. Auch in einer weiteren Multicenterstudie von Goldstein et al. (1995) an 225 Patienten wurden diese Ergebnisse bestätigt. Die Autoren fanden während der 16-wöchigen Behandlungsphase mit 60 mg *Fluoxetin* eine signifikante Verminderung der Heißhungeranfälle und Brechattacken. Die Verbesserungen traten unabhängig von einer gleichzeitig vorhandenen Depression ein.

Obwohl durch die antidepressive Behandlung wiederholt positive Effekte auf die bulimische Symptomatik gezeigt werden konnten, führt sie nur in seltenen Fällen zu einer vollständigen Remission. Agras (1997) berichtete, dass nur etwa 25% der Patienten, die antidepressiv behandelt wurden, symptomfrei waren. Mit zunehmender Behandlungsdauer reduzierte sich der Anteil weiter auf 15%. Zu den Langzeitergebnissen medikamentöser Therapien liegen mit Ausnahme der Studie von Walsh et al. (1991) keine kontrollierten Studien vor. Es zeigte sich, dass auch nach einer erfolgreichen Erhaltungstherapie von sechs Monaten noch Rückfälle auftraten. Fichter et al. (1996) konnten in einer kontrollierten Untersuchung zeigen, dass Patienten, die nach erfolgreicher intensiver Psychotherapie für weitere 12 Wochen 100 mg bis 300 mg *Fluvoxamin* erhielten, signifikant weniger Rückfälle zeigten als Patienten, die Placebo erhielten. In der vierten Woche nach Absetzen der Medikation wurde keine erneute bulimische Symptomatik beobachtet. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Abbruchrate, wie in der Untersuchung von Romano et al. (2002) zu *Fluoxetin*, die ähnlichen Ergebnisse erbrachte, vor allem in der Verumgruppe recht hoch war.

Kombinierte Behandlung

Psychotherapie hat sich als effektive Behandlung bei Bulimia nervosa erwiesen. Vor allem die kognitive Verhaltenstherapie erzielte gute Behandlungsergebnisse (Fairburn, 1991). In einigen Studien konnten darüber hinaus Behandlungserfolge mit interpersonaler Therapie (IPT) belegt werden (Hay und Bacaltchuk, 2003). Ob eine ergänzende antidepressive Medikation die Ergebnisse von psychotherapeutischen Interventionen noch verbessern kann, wurde in zahlreichen Studien untersucht. Bacaltchuk et al. (2003) analysierten 17 Studien in einer Metaanalyse (Cochrane Review) auf die Frage hin, ob eine Kombination aus Psychotherapie und antidepressiver Pharmakotherapie der jeweiligen alleinigen Behandlungsform überlegen ist. Sie kamen zunächst zu der Schlussfolgerung, dass eine Kombination aus Psychotherapie und antidepressiver Therapie bessere Ergebnisse erzielt als ausschließlich eine Psychotherapie. Es fanden sich Remissionsraten von 36 % für alleinige psychologische Behandlung gegenüber 49% bei der kombinierten Behandlung. Allerdings waren die Abbruchquoten bei der Kombinationsbehandlung höher, was darauf

hinweist, dass Psychotherapie von den Patienten besser akzeptiert wird als eine kombinierte Behandlung.

Andere Antidepressiva

Bupropion, ein Aminoketon mit antidepressiver und stimulierender Wirkung zeigte in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie eine gegenüber Placebo signifikant stärkere Reduktion von Heißhungeranfällen und Erbrechen. Allerdings erlitten 4 der 55 Patienten während der Behandlung Grandmal-Anfälle, so dass eine Behandlung mit *Bupropion* nicht empfohlen werden kann (Horne, 1988). Hsu et al. (1987, 1991) führten eine offene Studie mit *Lithium* bei Patienten mit Bulimia nervosa durch, die zu positiven Ergebnissen führte. *Trazodon* zeigte bei einer geringen Rate an Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen einen mäßigen Effekt bei der Reduktion bulimischer Symptomatik (Pope et al., 1989). Allerdings berichteten Damlouji und Ferguson (1984) über ein durch *Trazodon* induziertes Delir bei 3 bulimischen Patienten. *Mianserin* erwies sich in einer von Sabine et al. (1983) durchgeführten Studie als nicht wirksam bei der Reduktion von Heißhungerattacken und der depressiven Symptomatik bei bulimischen Patienten. Die Patienten erhielten *Mianserin* allerdings in der geringen Dosis von 60 mg pro Tag, was unterhalb der als antidepressiv wirksam geltenden Dosierung liegt.

Aufbauend auf den positiven Ergebnissen mit dem adrenerg wirksamen Antidepressivum *Desipramin*, untersuchten El-Giamal et al. (2000) *Reboxetin*, einen selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, in einer offenen Studie mit 7 bulimischen Patienten. Sie fanden eine Reduktion der Heißhungerattacken um 67% und der Erbrechenshäufigkeit um 73% sowie eine Reduktion der Depressionswerte in der Hamilton Depressionsskala (HAM-D) von 12.2 auf 6.1 innerhalb von 12 Wochen. Die irreversiblen Monoaminoxidasehemmer *Phenelzin* (Walsh et al., 1988) und *Isocarboxazid* (Kennedy et al., 1988) sowie *Brofaromin* (Kennedy et al., 1993) zeigten eine statistisch signifikante Reduktion von Heißhungerattacken und depressiver Symptomatik im Vergleich zu Placebo. Wegen der Gefahr von Bluthochdruckkrisen bei Thyramin-reichen Nahrungsmitteln müssen bei der Anwendung von Monoaminoxidasehemmern bestimmte Diätvorschriften eingehalten werden. Sie sind deshalb für Patienten mit Ess- und Brechattacken. Der reversible Monoaminoxidase-A-Hemmer *Moclobemid*, bei dem keine Diätregeln eingehalten werden müssen, zeigte in einer Untersuchung mit einer Dosierung von 600 mg/Tag keine Wirkung auf die bulimische Symptomatik (Carruba et al., 2001).

Weitere Substanzen

Antikonvulsiva. In einer frühen Studie wurde Carbamazepin untersucht. Sechs der von Kaplan et al. (1983) behandelten Patienten sprachen sehr gut auf *Carbamazepin* an. In jüngster Zeit wurden einige Studien zur Wirksamkeit von *Topiramaten*, einer antikonvulsiven Substanz, die häufig mit einer Gewichtsabnahme verbunden ist, bei bulimischen Patientinnen publiziert (Barbee, 2003). Hoopes et al. (2003) und Hedges et al. (2003) berichteten in einer placebokontrollierten Doppelblind-

untersuchung an 69 Patienten von guten Erfolgen bei der Reduktion von Ess- und Brechattacken. Sie fanden signifikante Verbesserungen sowohl der Anzahl der Tage, an denen Ess- und Brechattacken auftraten, als auch der psychologischen Maße wie Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper, Drang, schlank zu sein, Voreingenommenheit gegenüber bestimmten Lebensmitteln sowie in Bezug auf Angst und Depression. Ausgehend von Befunden über erhöhte Beta-Endorphinspiegel im Plasma von Bulimia-nervosa-Patienten und der appetithemmenden Wirkung von Opiatantagonisten wurden Untersuchungen mit *Naltrexon* (Jonas und Gold, 1986; Igoin-Apfelbaum und Apfelbaum, 1987; Mitchell et al., 1989) und *Naloxon* (Mitchell et al., 1986) durchgeführt, die keine überzeugend positiven Ergebnisse erbrachten. Wegen der häufigen Nebenwirkungen, vor allem in höheren Dosisbereichen und der auf i.v. Applikation beschränkten Möglichkeit von *Naloxon*, erscheinen diese Substanzen für die klinische Anwendung wenig geeignet. *Ondansetron*, ein 5-HT₃-Antagonist, der wegen seines antiemetischen Effektes hauptsächlich zur Reduktion und Prophylaxe von Erbrechen nach Chemotherapie und Operationen eingesetzt wurde, zeigte in einer jüngst von Faris et al. (2000) durchgeführten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie gute Effekte auf die bulimische Symptomatik.

Empfehlungen

Bei der psychopharmakologischen Behandlung der Bulimia nervosa haben sich Antidepressiva als am wirksamsten erwiesen, wobei der Effekt nicht allein auf der antidepressiven Wirkung zu basieren scheint, sondern auch spezifisch antibulimische Effekte angenommen werden (Walsh et al., 1988; Kennedy et al., 1988). Es gibt keine eindeutigen Hinweise auf die bessere therapeutische Wirksamkeit eines bestimmten Antidepressivums. SSRIs sind allerdings die besser verträglichen Medikamente und werden wegen der Sicherheit am häufigsten eingesetzt. *Fluoxetin* wurde als einziges Antidepressivum an einer großen Stichprobe von mehr als 700 Patienten in zwei Multicenterstudien untersucht und als einziges Medikament zur Behandlung der Bulimia nervosa in Deutschland vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen, allerdings nur in Verbindung mit Psychotherapie. Bacaltchuk und Hay (2003) kommen in ihrer jüngsten Metaanalyse (Cochrane Review) der randomisierten placebo-kontrollierten Studien zur Antidepressivabehandlung bei Bulimia nervosa zu folgendem Schluss: Aufgrund der guten Datenlage bei der Reduktion der bulimischen Symptomatik und bei guter Verträglichkeit kann *Fluoxetin* als Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung der Bulimia nervosa angesehen werden, wobei eine Dosis von 60 mg/Tag wirkungsvoller zu sein scheint als die zur Therapie der Depression empfohlene Dosis von 20 mg. Auch zur Rückfallprophylaxe erscheint eine Pharmakotherapie in Einzelfällen sinnvoll (siehe auch Behandlungsleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde [Fichter et al., 2000] und Behandlungsleitlinien der American Psychiatric Association [2000]). Eine kombinierte Behandlung aus kognitiver Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie war in einigen Stu-

dien einer ausschließlichen Psychotherapie oder Pharmakotherapie überlegen, wobei die alleinige Psychotherapie von den Patienten besser akzeptiert wurde. Es wird deshalb empfohlen, Antidepressiva, wenn nötig, vor allem zu Beginn der Behandlung als eine Komponente einzusetzen. Eine bloße medikamentöse Therapie wird nicht empfohlen. Der Einsatz von Antidepressiva erscheint sinnvoll, wenn keine adäquaten psychotherapeutischen Maßnahmen zur Verfügung stehen bzw. lange Wartezeiten bis zum Beginn einer Psychotherapie zu erwarten sind. Schwere Störungen der Impulskontrolle sowie eine schwere depressive Symptomatik, insbesondere wenn sie schon vor Beginn der Essstörung vorhanden war oder nach erfolgreicher Behandlung der bulimischen Symptomatik durch psychotherapeutische Maßnahmen weiter besteht, rechtfertigen ebenfalls den Einsatz von Antidepressiva. Da nach Kurzzeittherapien hohe Rückfallraten zu beobachten waren, wird bei gutem Ansprechen und guter Verträglichkeit eine Therapiedauer von mindestens 6 bis 12 Monaten mit einem anschließenden Reduktionsversuch empfohlen.

Psychopharmakologische Behandlung der Binge-Eating-Störung

Die Binge-Eating-Störung ist ähnlich wie die Bulimia nervosa durch Heißhungerattacken gekennzeichnet, allerdings ohne gegensteuernde Maßnahmen wie Erbrechen oder exzessives Bewegungsverhalten. In der Folge sind Binge-Eating-Patienten in der Regel übergewichtig. Ziele der pharmakologischen Interventionen sind deshalb eine Reduktion der Heißhungerattacken und des Gewichtes. Im Gegensatz zu den Pharmakologiestudien bei Bulimia nervosa sind die Ergebnisse der Studien zur Binge-Eating-Störung eher als vorläufig zu beurteilen.

Antidepressiva

In einer placebokontrollierten Studie von McCann und Agras (1990) reduzierte *Desipramin* signifikant Heißhungerattacken bei Binge-Eating-Patienten. Die Abstinenzrate war in der Medikamentengruppe mit 60% gegenüber 15% deutlich höher, allerdings verloren sich die Effekte nach Beendigung der Behandlung. Alger et al. (1999) verglichen in einer 8-wöchigen placebo-kontrollierten Untersuchung Imipramin mit *Naltrexon* bei 41 übergewichtigen Patienten mit Heißhungerattacken. In der Completer-Analyse zeigte sich eine signifikante Reduktion der Binge-Episoden in der Imipramingruppe. In der Intent-to-treat-Analyse fanden sich keine Unterschiede bei Frequenz und Dauer der Binge-Episoden. Es wurden keine signifikanten Gewichtsabnahmen in den Gruppen gefunden. Laederach-Hofmann et al. (1999) untersuchten den Effekt einer zusätzlichen Gabe von *Imipramin* oder Placebo zu einer Ernährungsberatung mit psychologischer Unterstützung bei 31 übergewichtigen Binge-Eating-Patienten. Die randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudie beinhaltete 8 Wochen Medikamenteneinnahme und eine Follow-up-Periode von 6 Monaten ohne Medikation. Sowohl in der Placebogruppe als auch in der Medikamentengruppe waren in der 8. Woche Heißhungerattacken signifikant gemindert. Eine signifikante Gewichtsreduktion konnte nur in der Imipramingruppe beobachtet werden. Die Gewichtsabnahme war bis zur 32. Woche beibehalten worden. Die in beiden

Gruppen signifikante Reduktion der Depressionswerte in der HAM-D blieb nur in der Medikamentengruppe erhalten. *Imipramin* zeigte demnach Effekte, die auch nach Absetzen der Medikation noch anhielten.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

In einer früheren Studie von Marcus et al. (1990) an 45 übergewichtigen Patienten mit und ohne Binge-Episoden war *Fluoxetin* in Kombination mit Verhaltenstherapie der Kombination Verhaltenstherapie plus Placebo überlegen. Nach Absetzen von *Fluoxetin* kam es jedoch wieder zu einer raschen Gewichtszunahme. De Zwaan et al. (1992) fanden in ihrer Gruppe von 22 untersuchten Patienten keine signifikante Überlegenheit von *Fluvoxamin* in Kombination mit Ernährungsberatung gegenüber kognitiver Gruppentherapie und gegenüber Placebo. Zwei neuere Untersuchungen (Hudson et al., 1998; McElroy et al., 2000) fanden positive Ergebnisse für *Fluvoxamin* bzw. *Sertralin* in höheren Dosisbereichen (mittlere Dosis: *Fluvoxamin* 260 mg/Tag, SD = 62; *Sertralin* 187 mg, SD = 30). Weitere Studien untersuchten *Fluvoxamin* bzw. *Fluoxetin* allein und in Kombination mit kognitiver Therapie. (Ricca et al., 2001; Devlin et al., 2000). Auch hier wurden Dosisbereiche von 60 mg für *Fluoxetin* und 300 mg für *Fluvoxamin* gewählt. In allen Studien war die kognitive Therapie der bloßen Medikamententherapie überlegen. Die zusätzliche Medikamentengabe brachte keine deutlichen Verbesserungen. Arnold et al. (2002) stellten in ihrer Studie an 60 Patienten eine signifikante Reduktion der Heißhungerattacken und des Gewichts unter einer Fluoxetindosis von 20 bis 80 mg/Tag fest. In der End-Point-Analyse wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und *Fluoxetin* hinsichtlich der wöchentlichen Binge-Episoden gefunden. O'Reardon et al. (2004) beobachteten in einer offenen Studie hochsignifikante Verbesserungen der Essstörungssymptomatik und der Depressionswerte unter einer Sertralinmedikation bei dem so genannten Nacht-esser-Syndrom.

Topiramat

Topiramat ist ein Antikonvulsivum, dessen Einnahme häufig mit Gewichtsabnahme verbunden ist. Der Wirkstoff blockiert spezielle Glutamat-Rezeptoren, deren Stimulierung im lateralen Thalamus bei Tieren intensives und schnelles Fressverhalten provozieren kann.

McElroy et al. (2003) untersuchten 61 ambulante Patienten mit Binge-Eating-Störung (mittlerer BMI: 44,2 kg/m²) in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. Die Dosierung variierte zwischen 50 mg und 600 mg/Tag (mittlere Dosis: 212 mg/Tag). Es ergaben sich deutlich positive Effekte bei der Reduktion von Binge-Episoden (*Topiramat* 94% vs. Placebo 46%) bei der Intent-to-treat-Analyse. Remissionen wurden bei 64% der Patienten in der *Topiramat*-Gruppe und bei 30% der Placebogruppe gefunden. Der mittlere Gewichtsverlust in der Completer-Analyse betrug 5,9 kg in der Verumgruppe und 1,2 kg in der Placebogruppe. Allerdings war die Abbruchquote in der Untersuchung recht hoch; nur 16 der 30 Patienten (53%) aus der *Topiramat*-Gruppe und 19 der 31 Pati-

enten der Placebogruppe (61%) schlossen die Untersuchung ab. Sechs Patienten der *Topiramat*-Gruppe brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Parästhesien, Geschmacksveränderungen und Verwirrtheit.

Sibutramin

Sibutramin ist eine Substanz, die vermutlich über ein vermehrtes Sättigungsgefühl und erhöhte Thermogenese Gewichtsverlust verursachen kann. Appolinario et al. (2003) untersuchten 60 Binge-Eating-Patienten in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie über 12 Wochen. In der *Sibutramin*-Gruppe waren die Tage mit Heißhungerattacken signifikant reduziert, und es zeigte sich eine mittlere Gewichtsabnahme von 7,4 kg gegenüber einer mittleren Gewichtszunahme in der Placebogruppe nach 12 Wochen. Darüber hinaus war eine signifikante Reduktion der Werte in der Binge-Eating-Scale (Timmerman, 1999) und dem Beck Depressionsinventar (BDI) festzustellen. *Sibutramin* wurde insgesamt gut vertragen. Lediglich die Nebenwirkungen Obstipation und Mundtrockenheit traten im Gegensatz zu der Placebogruppe vermehrt auf.

Empfehlungen

Erst im letzten Jahrzehnt ist die Diagnose der Binge-Eating-Störung zunehmend standardisiert worden, so dass kontrollierte Studien an homogenen Gruppen durchgeführt werden konnten. Insgesamt zeigten sich bei der Gruppe der SSRIs in etwa der Hälfte der kontrollierten Studien schwache Effekte bei der Reduktion von Heißhungeranfällen und Gewicht. Kognitive Therapie scheint erfolgreicher zu sein, und es zeigen sich keine eindeutigen Vorteile einer Kombinationstherapie von kognitiver Therapie und Antidepressiva. In den jüngst veröffentlichten Behandlungsleitlinien des britischen National Collaborating Centre of Mental Health (2004) wird deshalb in erster Linie kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung der Binge-Eating-Störung empfohlen mit dem Hinweis, dass hierbei nur begrenzte Effekte auf eine Gewichtsreduktion zu erwarten sind. Der Einsatz von SSRIs wird als Alternative oder Zusatz zu einem initialen evidenzbasierten Selbsthilfeprogramm empfohlen.

Die jüngsten Untersuchungen zu dem Antikonvulsivum *Topiramat* und dem Adipositasmittel *Sibutramin* sind ermutigend, wobei *Sibutramin* besser verträglich zu sein scheint. Es müssen jedoch weitere kontrollierte Untersuchungen folgen, um eindeutige Aussagen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzen machen zu können.

Literatur

- Agras W, Dorian B, Kirkley BG, Arnow B, Backman J (1987): Imipramine in the treatment of bulimia: A double-blind controlled study. *Int J Eat Dis* 6: 29-38
- Agras WS (1997): Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorders: longer-term outcomes. *Psychopharmacology bulletin*; 33:433-436
- Alger SA, Schwalberg MD, Gibaouette JM, Michael KAV, Howard LJ (1991): Effect of tricyclic antidepressant and opiate antagonist on binge-eating behaviour in normo weight bulimic and obese binge eating subjects. *Am J Clin Nutr* 53: 865-871

- Alger SA, Malone M, Cerruli J, Fein S, Howard L (1999): Beneficial effects of pharmacotherapy on weight loss, depressive symptoms and eating patterns in obese binge eaters and non-binge eaters. *Obes Res* 7:469-476
- Almeida SS, Tonkiss J, Galler JR (1996): Malnutrition and reactivity to drugs acting in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 20 (3):389-402
- American Psychiatric Association (2000): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders (Revision), *Am J Psychiatry* 157 (1, Suppl.):1-39
- Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichiari R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W (2003): A randomized double-blind, placebo-controlled study of Sibutramine in the treatment of binge eating disorders. *Arch Gen Psychiatry* Vol. 60 (11), p: 1109-16
- Arnold LM, McElroy S, Hudson JI, Welge JA, Bennett AJ, Keck PE (2002): A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychol* 63:1028-1033
- Attia E, Haiman C, Walsh BT, Flater SR (1998): Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychol* 155:548-551
- Bacaltchuk J, Hay P (2003): Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- Bacaltchuk J, Hay P, Trefiglio R (2003): Antidepressants vs. psychological treatment and their combination for bulimia nervosa (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- Barbarich NC, McConaha CW, Halmi KA, Gendall K, Sunday SR, Gaskill J, La Via M, Frank GK, Brooks S, Plotnicov KH, Kaye WH (2004a): Use of supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 35:10-15
- Barbarich NC, McConaha CW, Gaskill J, La Via M, Frank GK, Achenbach S, Plotnicov KH, Kaye WH (2004b): An open trial of olanzapine in anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 65 (11):1480-2
- Barbee JG (2003): Topiramate in the treatment of severe bulimia nervosa with comorbid mood disorders: a case series. *Int J Eat Disord* 33 (4):468-472
- Barlow J, Blouin J, Blouin A (1988): Treatment of bulimia with desipramine. A double-blind crossover study. *Can J Psychiatry* 330:129-133
- Biederman J, Herzog D, Rivinus TM, Harper GP, Ferber RA, Rosenbaum JF, Harmatz JS, Tondorf R, Orsulak PJ, Schildkraut JJ (1985): Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 5:10-16
- Blouin AG, Blouin JH, Perez EL, Bushnik T, Zuro C, Mulder E (1988): Treatment of bulimia with fenfluramine and desipramine. *J Clin Psychopharmacol* 8:261-270
- Boachie A, Goldfield GS, Spettique W (2003): Olanzapine use as an adjunctive treatment for hospitalized children with anorexia nervosa: case reports. *Int J Eat Disord* 33 (1):98-103
- Braun DL, Sunday SR, Halmi KA (1994): Psychiatric comorbidity in patients with disorders. *Psychol Med* 24:859-867
- Bulik C, Sullivan P, Fear J, Joyce PR (1997): Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 92:101-107
- Calandra C, Gulino V, Inserra I, Giuffrida A (1999): The use of citalopram in an integrated approach to the treatment of eating disorders: an open trial. *Eat Weight Disord* 4: 207-210
- Carruba MD, Cuzzolaro M, Riva L, Bosello O, Liberti S, Castra R, Dalle Gave R, Santonastaso P, Garosi V, Nisoli E (2001): Efficacy and tolerability of moclobemide in bulimia nervosa: a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 16: 27-32
- Cooper PJ (1995): Eating disorders and their relationship to mood and anxiety disorders. In: Brownell KD, Fairburn CG (eds.): *Eating Disorder and Obesity: A Comprehensive Handbook*. Guilford Press, 159-164
- Coppen A, Swade C, Jones SA, Armstrong RA, Blair JA, Leeming RL (1989): Depression and tetrahydrobiopterine: The folate connection. *J Affect Disord* 16:103-107
- Damlouji NF, Ferguson JM (1984): Trazodone-induced delirium in bulimic patients. *Am J Psychiatry* 141:434-437
- Devlin MJ, Goldfein JA, Carino JS, Wolk SL (2000): Open treatment of overweight binge eaters with phentermine and fluoxetine as an adjunct to cognitive-behavioral therapy. *Int J Eat Disord* 28 (3):325-32
- De Zwaan M, Nutzinger DO, Schönbeck G (1992): Binge eating in overweight females. *Compr Psychiatry* 33:256-261
- Edelstein CK, Yager J (1992): Eating disorders and affective disorders. In: Yager J, Gwirtsman HE, Edelstein CK (eds.): *Special problems in managing eating disorders*. American Psychiatric Press, 15-50
- El-Giamal N, de Zwaan M, Bailer U, Lennkh C, Schüssler P, Strnad A, Kasper S (2000): Reboxetine in the treatment of bulimia nervosa: a report of seven cases. *Int Clin Pharmacol* 15 (6):351-356
- Fairburn CG, Jones R, Peveler R, Carr SJ, Solomon RA, O'Conner M, Burton J, Hope RA (1991a): Three psychological treatments for bulimia nervosa: A comparative trial. *Arch Gen Psychiatry* 48 :463-469
- Faris PL, Won Kim S, Meller WH, Goodale RL, Oakman SA, Hofbauer RD, Marshall AM, Daughters RS, Banerjee-Stevens D, Eckert ED, Hartman BK (2000): Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 355:792-797
- Fassino S, Leombruni P, Daga G, Brustolin A, Migliaretti C, Cavallo F, Rovera G (2002): Efficacy of citalopram in anorexia nervosa: A pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 12 (5): 453-459
- Fichter MM (ed.) (1989): *Bulimia nervosa: Grundlagen und Behandlung*. Stuttgart: Enke
- Fichter MM, Leibl C, Rief W, Brunner E, Schmidt-Auberger S, Engel RR (1991): Fluoxetine vs. placebo: A double-blind study with bulimic inpatients undergoing intensive psychotherapy. *Pharmacopsychiatry* 24:1-7
- Fichter MM, Kruger R, Rief W, Holland R, Dohne J (1996). Fluvoxamine in prevention of relapse in bulimia nervosa: Effects on eating-specific psychopathology. *J Clin Psychopharmacol* 16:9-18
- Fichter MM, Schweiger U, Krieg C, Pirke K-M, Ploog D, Remschmidt H (2000): *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 4: Essstörungen*. Darmstadt: Steinkopff,
- Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group (1992): Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Gen Psychiatry* 49:139-147
- Frank GK, Kaye WH, Marcus MD (2001): Sertraline in underweight binge eating/purging-type eating disorders: five case reports. *Int J Eat Disord* 29:495-498
- Gaskill JA, Treat TA, McCabe EB, Marcus MD (2001): Does olanzapine affect the rate of weight gain among inpatients with eating disorders? *Eat Dis Rev* 12 (6):1-2

- Goldberg SC, Halmi KA, Eckert ED, Casper RC, Davis JM (1979): Cyproheptadine in anorexia nervosa. *Br J Psychol* 134:67-70
- Goldstein DJ, Wilson MG, Thomson VL, Potvin JH, Rampey AH (1995): Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. *Br J Psychol* 166:660-666
- Goodwin GM, Fairburn CG, Cowen PJ (1987): The effects of dieting and weight loss on neuroendocrine responses to tryptophan, clonidine, and apomorphine in volunteers. Important implications for neuroendocrine investigations in depression. *Arch Gen Psychiatry* 44:952-957
- Gross HA, Ebert MH, Faden VB (1981): A double-blind controlled trial of lithium carbonate in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 1:376-381
- Gross HA, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Kaye WH (1983): A double-blind trial of delta⁹-tetrahydro-cannabinol in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 3:165-171
- Halbreich U, Kahn LS (2000): Selective oestrogen receptor modulators – current and future brain and behaviour applications. *Expert Opinion Pharmacother* 1:1385-1398
- Halmi KA, Eckert E, LaDue TJ, Cohen J (1986): Anorexia nervosa: Treatment and efficacy of cyproheptadine and amitriptyline. *Arch Gen Psychiatry* 43:177-181
- Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J (1991): Comorbidity of psychiatric diagnosis in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 48: 712-718
- Hansen L (1999): Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 175:592
- Hay PJ, Bacaltchuk J (2003): Psychotherapy for bulimia nervosa and bingeing. (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*. Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd
- Hedges DW, Reimherr FW, Hoopes SP, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R, Capece JA (2003): Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 2: improvement in psychiatric measures. *J Clin Psychiatry* 64 (12) :1449-54
- Herzog DB, Keller MB, Sacks NR, Yeh CJ, Lavori PW (1992): Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:810-818
- Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R, Capece JA, Karvois D (2003): Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 1: improvement in binge and purge measures. *J Clin Psychiatry* 64 (11):1335-41
- Horne RL, Ferguson JM, Pope HG, Hudson JI, Lineberry CG, Ascher J, Cato A (1988): Treatment of bulimia with bupropion: A multicenter controlled trial. *J Clin Psychol* 49:262-266
- Hudson JU, McElroy S, Raymond NC, Crow S, Keck PE, Carter MD, Mitchell JE, Strakowski MD, Pope HG, Coleman BS, Jonas JM (1998): Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: A multicenter placebo-controlled, double blind trial. *Am J Psychol* 155:1756-1762
- Hughes PL, Wells LA, Cunningham C, Ilstrup DM (1986): Treating bulimia with desipramine: A placebo-controlled double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 43:182-186
- Hsu LKG, Clement L, Santhouse R (1987): Treatment of bulimia with lithium: A preliminary study. *Psychopharmacol Bull* 23: 45-48
- Hsu LKG, Clement L, Santhouse R, Ju ESX (1991): Treatment of bulimia nervosa with lithium carbonate. A controlled study. *J Nerv Ment Dis* 179:351-355
- Igoin-Apfelbaum L, Apfelbaum M (1987): Naltrexone and bulimic symptoms (letter): *Lancet* II 8567:1087-1088
- Jensen VS, Mejhelde A (2000): Anorexia nervosa: Treatment with olanzapine. *Br J Psychiatry* 177:187
- Jonas JM, Gold MS (1986): Naltrexone reverses bulimic symptoms. *Lancet*, Vol. 1 (8484), P: 807
- Kaplan AS, Garfinkel PE, Darby PL, Garner DM (1983): Carbamazepine in the treatment of bulimia. *Am J Psychiatry* 140:1225-1226
- Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LK, Sokol MS, McConaha C, Plotnicov KH, Weise J, Deep D (2001): Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychol* 49:644-652
- Kennedy SH, Piran N, Warsh JJ, Prendergast P, Mainprize E, Whynot C, Garfinkel PE (1988): A trial of isocarboxazid in the treatment of bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 8:391-396
- Kennedy SH, Goldbloom DS, Ralevski E, Davis C, D'Souza JD, Lofchy J (1993): Is there a role of selective monoamine oxidase inhibitor therapy in bulimia nervosa? A placebo-controlled trial of brofaromine. *J Clin Psychopharmacol* 13:415-422
- Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kühn M, Uhr M, Pollmächer T (1999): Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 156:312-314
- Lacey JH, Crisp AH (1980): Hunger, food intake and weight: The impact of clomipramine on a refeeding anorexia nervosa population. *Postgrad Med J* 56:79-85
- Laederach-Hofmann K, Graf C, Horber F, Lippuner K, Lederer S, Michel R, Schneider M (1999): Imipramine and diet counseling with psychological support in the treatment of obese binge eaters: A randomized, placebo-controlled double-blind study. *Int J Eat Disord* 26:231-244
- La Via MC, Gray I, Kaye WH (2000): Case reports of olanzapine treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 27:363-366
- Malina A, Gaskill J., McConaha C, Frank GF, La Via M, Scholar L, Kaye WH (2003): Olanzapine Treatment of Anorexia Nervosa: A Retrospective Study. *Int J Eat Disord* 33:234-237
- Marcus MD, Wing RR, Ewing L, Kerm E, McDermott M, Gooding W (1990): A double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine plus behaviour modification in the treatment of obese binge-eaters and non-binge-eaters. *Am J Psychol* 147:876- 881
- McCann UD, Agras WS (1990): Successful treatment of non-purging bulimia nervosa with desipramine: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychol* 147:1509-1513
- McClain C, Stuart M, Kasarskis E, Humphries L (1993): Zinc, appetite regulation and eating disorders. *Prog Clin Biol Res* 380:47-64
- McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB, Lake KA, Soutullo CA, Keck PE jr, Hudson JI (2000): Placebo controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorders. *Am J Psychiatry* 157:1004-1006
- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim Mr, Kamin M, Hudson JI (2003): Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 160:255-261
- Mehler C, Wewetzer C, Schulze U, Warnke A, Theisen F, Dittmann RW (2001): Olanzapine in children and adolescents with chronic anorexia nervosa. A study of five cases. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 10:151-157
- Mitchell JE, Groat RA (1984): Placebo-controlled, double-blind trial of amitriptyline in bulimia. *J Clin Psychopharmacol* 4 (4):186-193
- Mitchell JE, Laine DE, Morley JE, Levine AS (1986): Naloxone but not CCK-8 may attenuate binge-eating behaviour in patients with the bulimia-syndrome 21:1399-1406
- Mitchell JE, Christenson G, Jennings J, Huber M, Thomas B (1989): A placebo-controlled double blind crossover study of naltrexone hydrochloride in outpatients with normal weight bulimia. *J Clin Psychopharmacol*; 9: 94 – 97.

- Mitchell JE, Wonderlich S, Peterson C, Crow S (2001): Psychopharmacology of eating disorders: current knowledge and future directions. In: Striegel-Moore R, Smolak L (eds): American Psychological Association Press, New York, USA.
- National Collaborating Centre for Mental Health (2004): Eating Disorders- Core interventions in the Treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. The British Psychological Society and Gaskell, London
- Newman-Toker J (2000): Risperidone in anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 39: 941 – 942.
- O'Reardon JP, Stunkard AJ, Allison KC (2004): Clinical Trial of Sertraline in the Treatment of Night Eating Syndrome. *Int. J. Eat. Disord*; 35: 16-26.
- Pallanti S; Quercioli L; Ramacciotti A (1997): Citalopram in anorexia nervosa. *Eating and weight disorders EWD*, Vol. 2 (4), p: 216-21
- Pope HG, Hudson JI, Jonas JM, Yurgelum-Todd D (1983): Bulimia treated with imipramine: A placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychol* 140:554-558
- Pope HG jr, Keck PE, McElroy S, Hudson JI (1989): A placebo-controlled study of trazodone in bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 9: 254-259
- Powers PS, Santana CA, Bannon YS (2002): Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open label trial. *Int J Eat Disord* 32:146-154
- Ricca V, Mannucci E, Paionni A, Di Bernardo M, Cellini M, Cabras PL, Rotella CM (1999): Venlafaxine versus fluoxetine in the treatment of atypical anorectic outpatients: A preliminary study. *Eat Weight Disord* 4:10-14
- Ricca V, Mannucci E, Mezzani B, Moretti S, Di Bernardo M, Bertelli M, Rotella CM, Faravelli C (2001): Fluoxetine and fluvoxamine combined with individual cognitive-behavior therapy in binge eating disorder: A one-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 70:298-306
- Rock CL, Curran-Celentano J (1994): Nutritional disorder of anorexia nervosa: A review. *Int J Eat Disord* 15:187-203
- Rock CL, Vasantharajan S (1995): Vitamin status of eating disorder patients: Relationship to clinical indices and effect of treatment. *Int J Eat Disord* 18:257-262
- Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, Koke SC, Lee JS (2002): A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. *Am J Psychol* 159:96-102
- Ruggiero GM, Laini V, Mauri MC (2001): A single blind comparison of amisulpride, fluoxetine and clomipramine in the treatment of restricting anorectics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25:1049-1059
- Sabine EJ, Yonace A, Farrington AJ, Barrnat KH, Wakeling A (1983): Bulimia nervosa: A placebo-controlled double-blind therapeutic trial of mianserin. *Br J Clin Pharmacol* 15:1955-2025
- Saliman S (1989) : Restricted diets restrict antidepressant efficacy. *Practitioner* 233:974-975
- Santonastaso P, Friederici S, Favaro A (2001): Sertraline in the treatment of restricting anorexia nervosa: An open controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11:143-150
- Sharma SK, Dakshinamurti K (1994): Effects of serotonergic agents on plasma prolactin levels in pyridoxine-deficient adult male rats. *Neurochem Res* 19:687-692
- Strober M (1992): Family-genetic studies. In: Halmi KA (ed): *Psychobiology and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa*. Washington: APA Press, 61-67
- Timmerman GM (1999): Binge Eating Scale: Further Assessment of Validity and Reliability. *J Appl Biobehav Res* 4 (1):1-12
- Vandereycken W (1984): Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa. A double-blind placebo-controlled study with sulphiride. *Br J Psychol* 144:288-292
- Vandereycken W, Pierloot R (1982): Pimozide combined with behaviour therapy in the short-term treatment of anorexia nervosa. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 66:445-450
- Vigersky RD, Loriaux DL (1977): The effect of cyproheptadine in anorexia nervosa: a double-blind trial: In: Vigersky RA (ed): *Anorexia nervosa*. New York: Raven Press, 349-356.
- Walsh BT, Stewart JW, Roose SP, Gladis M, Glassman AH (1984): Treatment of bulimia with phenelzine. A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 41:1105-1109
- Walsh BT, Gladis M, Roose SP, Stewart JW, Stetner F, Glassman AH (1988): Phenelzine vs. placebo in 50 patients with bulimia. *Arch Gen Psychiatry* 45:471-475
- Walsh BT, Hadigan CM, Devlin MJ, Gladis M, Roose SP (1991): Long-term outcome of antidepressant treatment for bulimia nervosa. *J Psychol* 148:1206-1212
- Walsh TB, Devlin MJ: Psychopharmacology of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating. <http://www.acnp.org/g4/GN401000153/CH149.html>

Dr. med. Bernhard Osen

Medizinisch-Psychosomatische Klinik Roseneck
 Am Roseneck 6
 83209 Prien am Chiemsee
 E-Mail: bosen@schoen-kliniken.de