

PKN-afgørelse 0234607A). I ingen af de gennemgåede sager har man forkastet den lægelige sindssyge vurdering.

Diskussion

Der hersker almindelig enighed om, at det juridiske sindssygebegreb er sammenfaldende med det psykiatriske psykosebegræb, typisk defineret ved især defekt realitetsvurdering [2]. Præciseringen af det retspsykiatriske psykosebegræb har imidlertid givet anledning til en del debat, bl.a. affødt af ønsket om en vis fasthed angående psykiatrilovens kernetilfælde, psykosen, fra de læger, jurister og andre ikkepsykiatriske specialuddannede faggrupper, som til daglig står over for anvendelsen af lovens sindssygebegreb. Heroverfor er det fremhævet, at der i klinisk psykiatriske praksis er fundet op mod 90% overensstemmelse for psykosed diagnosen (se nævnte betænkning). Bestræbelserne i retning af at opnå en nøjere fastlæggelse af typologien (og tilsyneladende større gennemskuelighed) står over for faglige hensyn til ikke at begrænse begrebets anvendelighed.

Det må dertil anføres, at konstateringen af en psykotisk tilstand i praksis baseres på flere konkrete, såvel kvalitative som kvantitative kriterier, og psykiatrilovens formulering lægger ligeledes op til en sådan konkret vurdering.

Endskønt *Villars Lunn* i Psykosebegræbet [3] anfører »det futile i definitoriske bestræbelser, når det gælder fænomenet psykose«, afstår samme forfatter dog ikke fra en forsøgsvis karakteristik, idet tilstande kendetegnet ved abnorme stemningslejer, vrangforestillinger, hallucinationer og bevidsthedsplumring »med høj grad af konsensus (vil) blive betegnet som psykotisk(e)«. Noget lignende gør sig gældende, for så vidt angår manglende sygdomserkendelse, kontakt- og tankeforstyrrelser. Tilsvarende karakteristikker er også efterfølgende blevet foretaget (se f.eks. Medicinsk Kompendium [4]).

Parentetisk kunne også ønsket om overensstemmelse med almen psykiatriske diagnostik nævnes. I International Classification of Diseases (ICD) 10 afgrænses en række psykosed diagnoser netop ud fra opregning af symptomer som de ovenstående (se f.eks. diagnosegrupperne F1x.5, F23, F30.2 og F32.3) [5].

Mens denne mere teoretiske diskussion om psykosebegræbet indhold umiddelbart kunne forekomme mange at være lidt akademisk, må man dog på den foreliggende gennemgang af praksis konstatere, at Sundhedsvæsenets Patientklagenævns tilsidesættelse af skønnet psykotisk/ikkepsykotisk tilstand må høre til undtagelserne, om end nævnets afgørelser synes at afspejle nødvendigheden af en vis håndgribelighed – en håndgribelighed, der opnås ved anvendelse af et antal deskriptive begreber fra psykopatologisk terminologi.

Korrespondance: *Søren Fryd Birkeland*, Vængevej 22, DK-5772 Kværndrup.

Antaget: 11. august 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Særligt interesserede kan henvende sig til forfatteren for at få oplyst numrene på de konkrete afgørelser.

Litteratur

1. Sundhedsvæsenets Patientklagenævn. Afgørelser og praksis. Årsberetning. København. Årgangene 1994-2001. www.pkn.dk/april 2003.
2. Betænkning nr. 1068: Principbetænkning om tvang i psykiatrien. Afgivet af det af Justitsministeriet nedsatte udvalg vedrørende sindslidendes retsstilling. København, 1986.
3. Lunn V. Psykosebegræbet. Ugeskr Læger 1979;141:1261-6.
4. Rosenberg R. Den akut psykotiske patient. I: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, eds. Medicinsk Kompendium, 15. udgave. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1999.
5. WHO ICD-10. Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser. Klassifikation og diagnostiske kriterier. 1. udgave, 6. oplag. København: Munksgaard, 1997.

Antidepressiv farmakologisk behandling af somatoforme tilstande og funktionelle syndromer

Speciallæge Eva Blach & ledende overlæge Per K. Fink

Århus Universitetshospital, Forskningsenheden for Funktionelle Lidelser, Psykosomatik og Liaisonpsykiatri

Resumé

Vi har set på effekten af antidepressiv farmakologisk behandling af somatoforme tilstande og funktionelle syndromer og kritisk gennemgået litteraturen for randomiserede, kontrollerede undersøgelser (RCT) af denne inhomogene patientgruppe. Vi har søgt

systematisk på databaserne MEDLINE, Embase, PsycLit, Cochrane Library og Science Citation Index samt manuelt ved gennemgang af referencelister fra relevante oversigtsartikler og meta-analyser af voksne patienter, der har medicinsk uforklarede symptomer og symptomsyndromer og er testet for effekten af behandling med mindst ét antidepressivt medikament i RCT op til august 2002. Undersøgelserne er præget af meget forskellige inklusionskriterier, diagnosekategorier og brug af utallige effektmål. Der mangler oplysning om graden af effekt. Ligeledes mangler der ofte oplysninger om design og kompliance. Det er ikke muligt at drage

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sikre konklusioner, men der ser ud til at være grundlag for at antage, at der er en vis effekt af antidepressiva på funktionelle tilstande. På denne baggrund finder vi, at der er behov for større, veldesignede, dobbeltblindede, parallelgrupper, placebokontrollede undersøgelser af sufficient varighed og tilstrækkelige høje serum-monitorede doseringer af bredt rekrutterede grupper, der er veldefinerede gennem diagnostiske interview og *assessment*, for på den måde at mindske selektionsbias.

Funktionelle symptomer er medicinsk uforklarlige symptomer. De defineres som fysiske symptomer, der ikke kan forklares ud fra nogen kendt konventionelt defineret somatisk lidelse. Fænomenet optræder meget hyppigt i alle kliniske sammenhænge, og sværhedsgraden må betragtes som et spektrum gående fra helt lette tilfælde, der er vanskelige at afgrænse over for det normale, til svært invaliderende sygdomstilstande [1, 2].

Terminologien omkring funktionelle symptomer har gennem årene været meget omdiskuteret, og de forhåndenværende klassificeringsmetoder er problematiske og overlappende [2, 3]. Patienterne får ofte upræcise diagnoser, ligesom de risikerer at blive behandlet for ikke tilstedeværende sygdomme [4, 5].

I *International Classification of Diseases (ICD-10)* klassificeres funktionelle lidelser overvejende under gruppen af somatoforme lidelser (F45.x). Der anvendes i litteraturen endvidere en lang række syndrombetegnelser, som f.eks. fibromyalgi, kronisk træthedssyndrom, piskesmæld, kronisk smertesyndrom, multiallergisyndrom, colon irritabile, bækkenløsning osv. Hvert medicinsk speciale synes at have udviklet sin egen syndrombetegnelse [3]. Der er et stort overlap af symptomer mellem de enkelte syndromdefinitioner, de somatoforme lidelser og de funktionelle syndromer. Derfor er det vanskeligt at adskille dem fra hinanden. Det er således nærliggende at opfatte dem som hørende til det samme grundliggende sygdomsfænomen [6-8].

Fælles for de somatoforme lidelser og de såkaldte funktionelle syndromer er, at de alene er defineret ud fra subjektive klager og altså ikke fra objektive og parakliniske fund, og at den tilgrundliggende årsag er ukendt [2, 3, 6].

I svære tilfælde har patienterne ofte et stort forbrug af sundhedsydelse, og læge-patient-relationen kan være problematisk med hyppige lægeskift [9]. Tilstandene kan være livslange, og patienterne har ofte gennemgået talrige frugtesløse undersøgelser og behandlingsforsøg [2, 9, 10].

Patientgruppen tegner sig efterhånden for en ikke ubetydelig procentdel af de tilkendte førtidspensioner i Danmark [11].

Afhængig af, hvilken definition der bruges, er prævalensen af denne gruppe lidelser meget varierende fra 0,03-19% i normalbefolkningen til 6-12% ved psykiatrisk ambulatorium til 4-26% i primærsektoren og ved visse specialafdelinger meget højere (14-78%) [12-15].

Da disse lidelser påfører den enkelte patient store psykiske og sociale belastninger og samtidig betyder væsentlige økonomiske omkostninger for samfundet, er der et iøjnefaldende behov for nye behandlingstiltag. Selv en mindre udtalt effekt hos den enkelte patient vil have interesse, da det drejer sig om mange patienter [14].

I enkelte oversigtsartikler indikeres det, at såvel antidepressiv farmakologisk behandling som kognitiv adfærdsterapi har en gunstig virkning på somatoforme tilstande og funktionelle syndromer, og at denne effekt ikke udelukkende skyldes behandling af en eventuel komorbid depression eller angsttilstand [16-27].

I tidligere oversigtsartikler har man inkluderet kontrollede kliniske undersøgelser, hvorfor man ikke helt kan sammenligne resultaterne. Metaanalyse er ikke relevant, da det er en inhomogen gruppe og inklusionskriterier og design varierer meget.

Formålet med denne oversigtsartikel er ud fra en litteraturn gennemgang af relevante randomiserede, kontrollerede undersøgelser at vurdere den aktuelle viden om effekten af en antidepressiv psykofarmakologisk behandling af somatoforme tilstande og funktionelle syndromer.

Metode

Litteratursøgning

Følgende databaser er benyttet i litteratursøgningen: MEDLINE (1966-august 2002), Embase (1974-august 2002), PsycLIT (1974-august 2002), The Cochrane Library, Science Citation Index.

Følgende tekstord og nøgleord (*all languages, limited to »human«*) er benyttet: (*antidepressant agents or antidepressants or SnaRI or NaSSA or NaRI or TCA or SSRI or MAO*) and (*»medically unexplained symptoms« or »functional illness« or »somatoform disorder« or »somatization disorder« or fibromyalgia or »chronic fatigue syndrome« or »whiplash« or »chronic (back, neck, facial, pelvic, abdominal, chest-) pain« or »chemical hypersensitivity« or »myalgia epidemica« or headache or tinnitus or »irritable bowel syndrome« or »colon irritabile« or »functional dyspepsia« or »body dysmorphic disorder« or »idiopathic pain« or »psychogenic disorder« or »symptom syndrome« or »burning mouth syndrome« or »Barre syndrome« or »total allergy syndrome« or »environmental hypersensitivity« or »burning semen syndrome« or »Railway spine« or »Vietnam syndrome« or »post-concussion syndrome« or »Golfwar syndrome« or »fashionable illness«*). Litteraturen er herudover gennemgået ved kaskadesøgning inden for emnet, ligesom referencelister ved relevante reviews og meta-analyser er gennemgået manuelt.

Selektionskriterier

De undersøgelser, der fremkom ved litteratursøgning, blev gennemgået og vurderet i forhold til CONSORT-statement for randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT) [28]. Følgende kriterier skulle være opfyldt, for at de blev inklu-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

deret: Mindst et farmakologisk antidepressivt middel skulle testes; undersøgelsen skulle være beskrevet som randomiseret, enkelt/dobbelblindet, kontrolleret/placebokontrolleret og som parallelgruppe eller *cross-over*; den undersøgte gruppe skulle bestå af voksne patienter med medicinsk uforklarede symptomer, herunder ovennævnte syndromdiagnoser; ved syndromdiagnoser skulle typen være klart defineret, og endelig skulle rammerne være beskrevet.

Der skulle være tydelige identificerbare primære effektmål, ligesom det skulle fremgå af beskrivelsen, hvor mange patienter der blev randomiseret og påbegyndte behandling. Ligeledes skulle det fremgå, hvor mange dropouts der var, behandlingsdosis og behandlingsvarighed, kønsfordeling, og om der blev brugt *intention-to-treat* i analysen. *Assessment* skulle være beskrevet.

Det skulle fremgå, hvilke *rating*-metoder der blev benyttet, og på hvilke effektmål der blev angivet signifikans, hvor signifikans defineredes som $p < 0,05$.

Resultater

Ved litteratursøgning fremkom en lang række undersøgelser af antidepressiva til profylaktisk behandling af kronisk spændingshovedpine. Disse undersøgelser blev ekskluderet fra materialet.

De resterende undersøgelser fremgår af [29], der er opdateret i august 2002.

Vi fandt 68 studier, der inkluderede i alt 4.924 patienter fordelt på fem grupper af symptomsyndromer. Antallet og størrelsen af studierne fremgår af **Tabel 1**.

I knap halvdelen af undersøgelserne var der dropouts på mere end 20%. Der indgik fra 16 til 428 patienter i den enkelte undersøgelse. Behandlingsvarigheden var gennemgående kort, dvs. 4-6 uger ved de fleste studier, men med en spændvidde på 10-180 dage.

Opfølgningen var generelt mangelfuldt beskrevet, hvorfor dette blev udeladt fra tabellen.

Nioghalvtreds af de 68 studier (87%) var placebokontrollerede. Der var overvægt af kvinder blandt de inklude-

rede patienter. Aldersspredningen i patientmaterialet var 13-70 år.

Der blev anvendt mange forskellige effektmål, hvoraf en visual analogskala («VAS-pain») var det hyppigste, men også velbefindende, søvn, træthed, funktionsniveau og antallet af *trigger*-punkter blev ofte brugt som effektmål. I to randomiserede studier undersøgte man effekten af tricykliske antidepressiva på tinnitus. Disse viste ingen effekt på tinnitus, men en bedring af søvnen ved svære tilfælde.

Der blev fundet 24 randomiserede undersøgelser af antidepressiv farmakologisk behandling af fibromyalgi; heraf var de 20 placebokontrollerede. Der indgik næsten udelukkende kvinder i disse studier. Ved seks af de 24 benyttede man *intention-to-treat*-analyse. Der blev fundet signifikant positiv effekt på mindst et af de anvendte effektmål i alle 24 studier. I 16 af de 24 studier fandt man, at den antidepressive behandling signifikant reducerede smerterne. I 16 studier brugte man et tricyklisk antidepressivum. Der var syv studier, hvor der blev anvendt nyere antidepressiva. Ved fire studier blev det konkluderet, at der var signifikant effekt af behandlingen, selv om der ikke kunne påvises umiddelbar sammenhæng mellem denne bedring og den antidepressive effekt.

Enkelte studier beskriver øget effekt ved øget medicin-dosis, mens andre beskriver regulering af dosis afhængig af bivirkningsniveau.

I ti randomiserede studier blev antidepressiv farmakologisk behandling af funktionelle gastrointestinale lidelser testet. Alle var placebokontrollerede, men ingen af dem havde benyttet *intention-to-treat* i analysen. I ni af studierne blev der anvendt ældre, tricykliske antidepressiva. I et studium testede man et nyere antidepressivum. Alle viste signifikant effekt på mindst et effektmål, heraf de syv på smerter.

I ingen af de fire foreliggende studier kunne man påvise effekt af antidepressiv farmakologisk behandling ved kronisk træthedssyndrom. I to af studierne anvendte man nyere antidepressiva i fikseret dosering. I de to andre studier blev der brugt monoaminoxidase (MAO)-hæmmere i henholdsvis fikserede og stigende doser. Man fandt en tendens til bedring

Tabel 1. RCT's fordeling på symptomgrupper, størrelse, design og effekt.

Kategori	Antal RCT	Placebo-kontrol	N-N	ITT	% kvinder	Smerter	Positiv effekt* på depression/ikke oplyst	Andet
Tinnitus	2	2	92-117	–	48	–	0/0	Søvn
Fibromyalgi	24	20	21-418	6	82-100	16	4/14	Well-being, søvn, tenderpoints, SIP
Funktionelle								
gastrointestinale lidelser	10	10	35-428	–	30-66	7	3/5	CGI
Kronisk træthedssyndrom	4	4	24-136	1	22-71	–	1/0	–
Kronisk smertesyndrom	27	23	16-200	7	35-100	14	11/5	CGI, SIP, analgetikaforbrug

RCT=randomiseret clinical trial. N-N=antal inkluderede patienter. ITT=*intention-to-treat*. SIP=*sickness impact profile*. CGI=*clinical global impression*.

*) Statistisk signifikant effekt.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ved højere dosering. Det fremgår ikke, om der er anvendt serummonitorering i undersøgelserne til kontrol af kompliance og dosering. Alle fire undersøgelser var placebokontrollerede, men ingen af dem benyttede *intention-to-treat*-princippet.

Der blev fundet 27 randomiserede studier – heraf 23 placebokontrollerede – af antidepressiv behandling af kroniske smertesyndromer ud over fibromyalgi. I kun syv af disse blev der anvendt *intention-to-treat*-analyse. Ved de 14 studier var der signifikant positiv effekt på smerte. Af disse 14 blev der i fire studier anvendt nyere antidepressiva. I kun otte studier i alt indgik der selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI)-præparater, hvorimod der endnu ingen randomiserede undersøgelser er af de nyeste antidepressiva med dual transmittervirkning eller anden mere specifik virkning. Der er ingen oplysninger om dosis-respons ved variabel dosering. Ved seks af undersøgelserne var der bedring på fysisk funktionsniveau, og ved to af undersøgelserne fandt man et mindsket analgetikaforbrug hos de patienter, der blev behandlet med antidepressiva.

I 11 af studierne var den positive effekt på smerterne uafhængig af depressionsscore bedømt separat på en depressionsskala - hvorimod dette var uoplyst i fem studier (Tabel 1).

Diskussion

Den systematiske gennemgang af litteraturen indikerer, at antidepressiva har en vis effekt ved behandlingen af somatoforme tilstande og funktionelle syndromer [18]. Undersøgelserne er præget af forskellig størrelse og indfaldsvinkel. Inklusions- og eksklusionskriterierne er ikke altid beskrevet. Randomiseringen og blindingen er af meget varierende kvalitet. Der er kun anvendt *intention-to-treat*-princippet ved ganske få analyser, hvilket betyder, at resultaterne må tages med et vist forbehold. Dette er især af betydning ved denne gruppe patienter, der ofte har en betydelig skepsis over for en behandling, der kunne antyde tilstedeværelsen af en psykisk komponent.

Placeboeffekten er stor i mange af undersøgelserne, og der er anvendt mange forskellige effektmål, hvilket tyder på, at det har været svært at identificere en klinisk variabel, som kunne være en nyttig markør.

I mange af studierne er det uklart, om medicindosis er fikseret eller variabel, og i sidstnævnte tilfælde, om det justeres efter effekt, bivirkninger og/eller serumkoncentration [2]. I det hele taget er serummonitorering næsten ikke benyttet – eller ikke beskrevet. Derfor ved vi ikke nok om compliance ved disse patienter, som andre steder beskrives som værende hypersensitive for medicinbivirkninger. Det kan være vanskeligt at afgøre, om den manglende effekt skyldes noncompliance. På den anden side kan man ikke udelukke, at visse studier med manglende påvisning af effekt er droppet, fordi det kan være vanskeligt at få »negative« studier publiceret. Det er også iøjnefaldende, at stort set alle de publicerede studier viser

positiv effekt på mindst et effektmål. Dette kunne give mistanke om publikationsbias.

Inden for fibromyalgi analyserer man i de fleste af studierne for en eventuel sammenhæng mellem behandlingseffekt og ændring i depressionsscore [30-32]. Dette er langt fra tydeligt ved mange af de øvrige studier. Om effekten af den antidepressive behandling er uafhængig af en eventuel samtidig bedring på en komorbid depression, angst eller dystymi kræver yderligere undersøgelser [17, 33].

Behandlingen af funktionelle gastrointestinale lidelser med antidepressiva synes således at være effektiv, og effekten synes at være uafhængig af den antidepressive effekt målt på en depressionsskala. Fem af studierne indeholder dog utilstrækkelige oplysninger på dette punkt.

Der bruges gennemgående lavere dosis af det antidepressive medikament end ved tilsvarende tilsigtede antidepressiv behandling. Ved de tricykliske medikamenter bruges oftest variabel lavdosering, mens der for de nyere antidepressivas vedkommende bruges fikseret sædvanlig antidepressiv dosis. En eventuel dosis-respons-sammenhæng er oftest ikke kommenteret.

Man har fundet signifikant reduktion af nogle funktionelle symptomer ved behandling med såvel ældre som nyere antidepressiva. Enkelte undersøgelser tyder på, at en kombination af præparater fra forskellige grupper muligvis kan potensere hinandens effekt [21, 32]. Nyere antidepressiva med en velkendt mindre belastende bivirkningsprofil som venlafaxin, mirtazapin og nefazodon er endnu ikke tilstrækkelig undersøgt i denne sammenhæng [23, 34].

Der er et betydeligt antal kontrollerede undersøgelser af tricykliske antidepressiva inden for smertebehandling [27, 35]. Amitriptylin er det indtil videre hyppigst undersøgte, og der er rimelig enighed om, at dette er effektivt selv i lave doser. En række undersøgelser tyder på en lignende, men ikke så udtalt virkning af SSRI.

MAO-hæmmere har formentlig effekt på både smerter og depression, men der er ikke fundet nogen RCT af ikke-depressive patienter med smertesyndrom.

Der er hyppigst fundet effekt på søvn og smerter, mindre udtalt på fysisk funktionsniveau. Der er ikke fundet reduktion i antal af *trigger*-punkter ved fibromyalgi.

Der synes at være sammenhæng mellem kort symptomvarighed og effektstørrelse. Effekten synes at være større, hvis der er et nogenlunde homogent patientmateriale. De tricykliske antidepressiva blev hyppigst brugt i lave doser, mens de øvrige antidepressiva blev anvendt i sædvanlige antidepressive doser. Der foreligger ingen studier med højdosisbehandling.

Feltet er præget af modsætningsfyldte resultater i en række små undersøgelser. Der er stor spredning på antal anvendte effektmål, og patientmaterialet er præget af at være højt selekteret og atypisk. Der er i alle undersøgelserne et stort frafald i antallet af patienter, hvilket tyder på, at en sådan gruppe patienter er meget følsom for »kropsformemmelser« og i langt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

højere grad end andre patienter vil opleve medicinbivirkninger, hvorfor valg af præparat er af stor betydning for patientmotivationen og dermed afgørende for komplians.

Der ser ikke ud til at være effekt ved behandling af kronisk træthedssyndrom, men der bør tages et stort forbehold i konklusionen, idet der kun foreligger få undersøgelser og der ikke er taget hensyn til patientkomplians i disse undersøgelser.

Konklusion

De patienter, der lider af somatoforme tilstande og funktionelle syndromer består af en inhomogen gruppe patienter med multiple fysiske klager og udtalt sygdomsoplevelse uden sikkert organisk grundlag. Den nøjagtige relation mellem depression og funktionelle tilstande er stadig uklar, men den mest interessante hypotese i dag synes at være, at disse tilstande deler en fælles patogen faktor.

Ved gennemgang af litteraturen er undersøgelserne præget af meget forskellige inklusionskriterier, og der har været anvendt forskellige diagnosekategorier og en bred vifte af effektmål, hvor der kun angives, om der er signifikant effekt eller ej. Der mangler ofte mange oplysninger om design, metode og komplians. Dette vanskeliggør i allerhøjeste grad muligheden for at drage sikre konklusioner ud fra denne litteraturgennemgang. Der synes dog at være grundlag for at antage, at der kunne være en terapeutisk effekt af antidepressiva på funktionelle tilstande.

Implikation

Vi finder på denne baggrund, at der er behov for større, vel-designede, dobbeltblindet parallelgruppe, placebokontrollerede undersøgelser. Behandlingen skal være af en sufficient varighed og i tilstrækkelige høje serummonitorerede doseringer. Det er vanskeligt at pege på, hvilken type af antidepressiva der synes mest interessant, hvilket kunne tale for en test af forskellige typer af antidepressiva. Der er et udtalt behov for, at de undersøgte grupper defineres præcist igennem et struktureret diagnostisk interview, hvor såvel psykologiske som somatiske faktorer indgår, og at der rekrutteres bredt i mere repræsentative rammer for at mindske selektionsbias.

Korrespondance: *Eva Blach*, Ole Kjærs Vej 13, DK-9000 Aalborg.
E-mail: blach@dadlnet.dk

Antaget: 6. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Katon W, Lin E, Von Korff M et al. Somatization: a spectrum of severity. *Am J Psychiatry* 1991;148:34-40.
- Fink P. Somatization disorder and related disorders. I: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N, eds. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 2000:1080-8.
- Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999;354:936-9.
- Fink P. Surgery and medical treatment in persistent somatizing patients. *J Psychosom Res* 1992;36:439-47.
- Ford CV. Somatization and fashionable diagnoses: illness as a way of life. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:7-16.
- Fink P. Somatization - beyond symptom count. *J Psychosom Res* 1996;40:7-10.
- Fink P. Physical complaints and symptoms of somatizing patients. *J Psychosom Res* 1992;36:125-36.
- Nimnuan C, Rabe-Hesketh S, Wessely S et al. How many functional somatic syndromes? *J Psychosom Res* 2001;51:549-57.
- Fink P. Admission patterns of persistent somatization patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1993;15:211-8.
- Birket-Smith M. Somatization and chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1114-20.
- Stenager EN et al. Førtidspension til patienter med syndromsygdomme. *Ugeskr Læger* 2004;165:469-74.
- Fink P, Hansen MS, Oxhøj ML. The prevalence of somatoform disorders among internal medical inpatients. *J Psychosom Res* 2004.
- Fink P, Hansen MS, Sondergaard L et al. Mental illness in new neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:817-9.
- Fink P, Sørensen L, Engberg M et al. Somatization in primary care. *Psychosomatics* 1999;40:330-8.
- Ustun TB, Sartorius N. *Mental illness in general health care, an international study*. Chichester: John Wiley & Sons, 1995.
- Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 2000;41:104-13.
- Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
- O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J et al. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract* 1999;48:980-90.
- Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med* 1997;12:384-9.
- Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA* 2001;286:1360-8.
- O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with antidepressants - a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2001;15:659-66.
- Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:54-63.
- Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:30-6.
- Rosy LA, Buckelew SP, Dorr N et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med* 1999;21:180-91.
- Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL et al. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? *Psychosom Med* 1998;60:503-9.
- Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000;32:305-16.
- Onghe P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992;49:205-19.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2001;1:2.
- www.auh.dk/cl_psych/dk/publikationer/htm /august 2002.
- Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:32-40.
- Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994;23:255-9.
- Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996;39:1852-9.
- Lynn RB, Friedman LS. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 1993;329:1940-5.
- Menza M, Lauritano M, Allen L et al. Treatment of somatization disorder with nefazodone: a prospective, open-label study. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:153-8.
- Pheasant H, Bursk A, Goldfarb J et al. Amitriptyline and chronic low-back pain. *Spine* 1983;8:552-7.