

NORGES HELSEHØYSKOLE – CAMPUS  
KRISTIANIA, INSTITUTT FOR AKUPUNKTUR

# Bacheloroppgave

---

## Revmatoid artritt

Aku10, BAd10

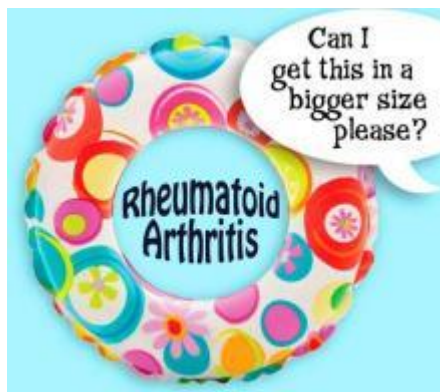
Kandidat nr. 100509

Dato: 09.04.2014

## Forord

Bakgrunn for oppgaven er å undersøke om Revmatoid artritt (RA) behandling kan bli mer persontilpasset. Under har jeg lagt ved et dikt på engelsk som kan beskrive litt av hva det vil si å leve med RA.

Can I get this in a bigger size please?



*The medicine just can't fix this mess, But I still take my enbrel and my MTX. They work like a dam against the flood, To hold back the rapids of my blood.*

*This rheumatoid arthritis grows with force, While the remedy tries to hold its shores. There is a row boat in my dreams, To help me paddle against the stream.*

*The current from this disease is too strong, And I'm so tired from swimming this long. I'm not looking for any advice.... Just toss me that floatation device! (\*<sup>1</sup>)*

Jeg vil takke min kjære familie for all tålmodighet og støtte og min veileder for konstruktive innspill.

Kandidat nr. 100509, Oslo 08.04.2014.

---

<sup>1</sup> Bilde og dikt fra Donna Sell Barton, *Giggles Over Tears With RA*, 3/19/2014. Tilgjengelig på: <http://www.creakyjoints.org/content/giggles-over-tears-ra> (lest 08.03.2014).

## Innhold

Forord.....	2
Sammendrag.....	4
1 Innledning.....	5
1.1 Bakgrunn .....	5
1.2 Problemstilling.....	5
1.3 Begrepsavklaring og definisjon av problemstilling.....	5
1.4 Avgrensing.....	6
1.5 Førforståelse og begrunnelse for valg av tema.....	6
1.6 Oppgavens disposisjon .....	6
2 Metode.....	6
2.1 Forskning .....	7
2.2 Litteraturen .....	7
2.3 Metodekritikk .....	8
2.4 Kildekritikk.....	8
3 Resultater.....	10
3.1 Revmatoid artritt.....	10
3.1.1 Etiologi .....	10
3.1.2 Diagnose.....	10
3.1.3 Medisiner og prognose .....	10
3.2 TKM og Bi-syndrom .....	11
3.2.1 Etiologi.....	11
3.2.2 Sykdomsutviklingen.....	12
3.2.3 Symptomer .....	12
3.2.4 Differensiering .....	13
3.3 Forskning .....	14
4 Diskusjon.....	18
4.1 Praktisk anvendelse av resultatene .....	19
4.2 ACR/EULAR klassifikasjonskriteriene.....	20
5 Konklusjon .....	21
Litteraturliste .....	22
Vedlegg 1 .....	24
Vedlegg 2 .....	25

## Sammendrag

Bakgrunn for oppgaven er Revmatoid artritts (RA) omdiskuterte behandlingsstrategier. RA er en av flere autoimmunelidelser, som man ikke vet direkte årsak til og som ikke er kurativ. Det er et omfattende sykdomsforløp, og pasienten, nær familie og samfunnet blir berørt. Den medikamentelle behandlingen, er mye basert på en prøv og feil metode, og som ofte tar lang tid for å finne en medisin som pasienten vil respondere på. I løpet av den tiden vil pasienten utsettes for smerter og mulig alvorlige konsekvenser med tap i funksjonsevne, ekstraartikulære problemer og tap i arbeidsevne.

Med problemstillingen: "På hvilken måte kan syndromdifferensieringen i tradisjonell kinesisk medisin inkorporeres i diagnostiseringen av Revmatoid artritt? En litteraturstudie om individuell tilpasset medisin" ønsker jeg å se på muligheten til en mer persontilpasset medikamentell behandling av RA pasienter gjennom TKM.

Metoden i oppgaven er en litteraturstudie. For å belyse problemstillingen er det brukt 4 forfattere innen TKM og det er samlet informasjon fra fagbøker og vitenskapelige artikler, studier og rapporter fra den vestlige teorien.

Søkene etter forskning er gjort i databasene Medline, Cochrane library og Google scholar. Det er 3 kvantitative forskningsstudier som blir belyst i oppgaven der alle ikke er eldre enn 5 år. Forskningen benytter matematiske modeller og statistiske prosedyrer for å komme frem til resultater som viser at TKM syndromdifferensiering kan dele RA inn i undergrupper, som viser grunnleggende forskjellige helt ned på molekylnivå. En av studiene som belyses i oppgaven har også sett på undergrupper av RA i behandlingen av 197 deltagere, med kombinasjonsterapien, diclofenac, methotrexate og sulfasalazine. Der det vises til signifikant forskjell, mellom de to undergruppene differensiert av TKM, i respons på behandlingen. Alle resultatene indikerer at det kan være relevant å bruke TKM syndromdifferensiering for å skreddersy behandling til RA pasienter, som vil respondere bedre på medikamentell behandling. Det hadde vært interessant om resultatene av de 3 studiene hadde blitt forsket mer på, så det kan dras konklusjoner og faste retningslinjer som kan bli inkorporert i vestlig medisins diagnostisering av RA.

# 1 Innledning

## 1.1 Bakgrunn

I Norge lider mellom 20-30 000 mennesker av Revmatoid artritt (RA)(1). Sykdommen rammer mellom 0,5% - 1% av den voksne befolkningen og kvinner rammes 3 ganger oftere enn menn (2). Det antas ca. 3000 nye tilfeller årlig i Norge (1).

RA er en alvorlig kronisk sykdom som hovedsakelig rammer kroppens ledd og kan gi varig nedsettelse av funksjons- og arbeidsevne til pasienten, noe som igjen påfører samfunnet store ekstra kostnader (3). Det er derfor viktig at pasientene får tidligst mulig den medisinen som har best virkning. Noe som viser seg er ikke like enkelt, derfor at medikamentell behandling av RA er mye basert på en prøv og feil metode (4). Mindre enn 53% av tidlig RA pasienter får respons på behandling. Og kun 38% hos de som har hatt sykdommen i 5-10 år (5). For å fange opp av RA i tidlig fase kom de nye klassifikasjonskriterier for RA i 2010 (6). Disse har til hensikt at fastleger kan henvise til spesialist tidligere i sykdomsforløpet slik at pasienter kan komme i gang med behandling på et tidligere tidspunkt og redusere alvorlige følger av sykdommen. Pga. ventetider hos revmatolog vil pasienten likevel ikke komme tidligere inn, men det er nå i forskningsstadiet opprettet «tidlig artritt-poliklinikker» for å kunne fange opp pasienter med revmatoid artritt så tidlig som mulig (7). I en rapport fra Kunnskapscenteret om biologiske legemidler i behandling av tidlig RA fra 2010, står det at det er ønskelig at framtidige forskning prøver og identifiserer undergrupper av tidlig RA som responderer med remisjon på biologiske legemidler som første valg (8). Studier rundt identifisering av ulike biomarkører som gjør det mulig og dele RA inn i undergrupper finns, men likevel blir det lite brukt i kliniske praksis (9). Årsaken kan være at de er vanskelig å overføre til målbare prosedyrer som er lett anvendelige og er kostnadseffektiv. Derfor hadde det vært interessant å se om tradisjonell kinesisk medisin (TKM) syndromdifferensiering kunne blitt benyttet til identifisering av undergrupper av RA, som en fremgangsmåte som er pålitelig, lett anvendelig og kostnadseffektiv.

## 1.2 Problemstilling

På grunn av den utilfredsstillende behandlingsstrategien som i dag tilbys RA pasienter, ønsker jeg gjennom denne oppgaven å se på hvilken måte TKM syndromdifferensiering kan bidra til å identifisere undergrupper av RA, og på den måten bidra til en mer persontilpasset medikamentell behandling. Min problemstilling:

”På hvilken måte kan syndromdifferensieringen i tradisjonell kinesisk medisin inkorporeres i diagnostiseringen av revmatoid artritt? En litteraturstudie om individuell tilpasset medisin”

## 1.3 Begrepsavklaring og definisjon av problemstilling

”På hvilken måte..” og ”..inkorporeres i diagnostiseringen..” mener jeg hvordan bør eller kan man gå frem for å integrere TKM i vestlig diagnostisering.

”..syndromdifferensieringen i tradisjonell kinesisk medisin..” mener jeg å identifisere syndromer ved å se på forholdet mellom symptomer ved å bruke de 8 prinsipper, Qi, Blod, Body Fluid, 5 element teorien, patogen faktorer, 4 levels and 6 stages etc.

”Revmatoid artritt” en kronisk betennelsesykdom i ledd, som kan involvere ekstraartikulære manifestasjoner (2).

”Individuell tilpasset medisin” mener jeg persontilpasset medisin, der det på bakgrunn av biokjemiske funn kan skreddersys behandling til den enkelte pasient.

## 1.4 Avgrensning

Syndromdifferensiering i tradisjonell kinesisk medisin innebærer å se på forholdet mellom symptomer og tegn i henhold til de 8 prinsipper, Qi, Blod, Body Fluids, 5 element teorien, 4 levels and 6 stages, tunge og puls etc (10). Denne oppgaven begrenses til hovedsakelig omhandle symptomer og tegn innen Bi-syndrom i henhold til etiologi, manifestasjon og ulike stadier. Funn fra å høre, lukte og tunge og puls vil ikke bli tatt med, selv om disse er viktige deler av differensiering innen TKM. Forskningen jeg har valgt ut velger å ikke ta det med for å forenkle TKM differensieringen.

For å begrense oppgavens omfang har jeg valgt og kun se på de tre forskningsartiklenes måte å prøve inkorporere TKM syndromdifferensiering i vestlig medisin. Jeg tar høyde for at det finns andre måter også som jeg ikke kommer inn på i denne oppgaven.

Ordlyden vil bære preg av tradisjonell kinesisk medisin, vestlig medisinsk og forskningsbegreper som det antas at en leser av en slik oppgave er kjent med. Ellers følger oppgaven akupunkturhøyskolens nomenklatur, så begreper som LR, KI, YPF, Bi-syndrom, Hete, Kulde, Damp, Vind, Qi, Blod etc. vil bli brukt med stor forbokstav. Forkortelser i oppgaven er skrevet fullt ut første gang ordet benyttes i teksten.

Det finns en rekke måter å klassifisere Bi-syndrom på. I dag blir Bi syndromene klassifisert hovedsakelig ut i fra etiologi eller manifestasjon (11). Jeg vil derfor gå inn i disse, men også de indre stadiene fordi dette blir beskrevet av alle forfatterne når det gjelder Bi-syndromer, hvor vi bla. finner hardt angrepet RA pasienter. Jeg kommer ikke inn på behandlingsprinsipp eller punktvalg av da problemstillingen har mer fokus på vestlig medikamentell behandling.

## 1.5 Førforståelse og begrunnelse for valg av tema

Som fjerdeårs akupunkturstudent ved Norges Helsehøyskole, Campus Christiania, ved institutt for akupunktur har jeg tilegnet meg en del kunnskap om TKM og jeg har 90 studiepoeng i vestlig medisinske fag fra tidligere. Jeg har også en viss forståelse av sykdommen sett fra en pasients perspektiv, da jeg selv har diagnosen, dog den juvenile typen. Da jeg snart skal ut og praktisere et fag, som er under sterk kritikk fra mange aktører innen vestlige forskning, ønsker jeg å se om TKM kan bevises i grunnforskningen som et svar på den kritikken.

## 1.6 Oppgavens disposisjon

I kapittel 2 vil metoden presenteres, sammen med kritikk av metodevalg og kilder. Så følger resultatdelen i kapittel 3 der vestlig teori om RA og TKM teori om Bi-syndrom legges frem. Her vil også forskningsartiklene på RA og TKM syndromdifferensiering bli presentert. I kapittel 4 diskuteres resultatene fra kapittel 3 og det hele oppsummeres med en konklusjon i kapittel 6.

## 2 Metode

Jeg har brukt litteraturstudie som metode i denne oppgaven. Jeg har valgt denne metoden fordi jeg mener det er en god metode for å undersøke min problemstilling. I en litteraturstudie vil man samle relevant informasjon i form av litteratur og forskningsartikler som vil diskuteres og som det til slutt kan trekkes slutninger til. Jeg vil se nærmere på faglitteratur og nyere forskning av TKM syndromdifferensiering og vestlig grunnforskning som går spesifikt på identifiseringen av undergrupper av RA.

## 2.1 Forskning

Jeg har brukt søkedatabasene Medline, the Cochrane library og Goggle scholar gjennom helsebiblioteket. Google scholar har hovedsakelig blitt brukt for å finne fulltekst der de ikke var tilgjengelig i Medline eller Chorane. Jeg har også bestilt 2 artikler i fulltekst. Ved søk i Cochrane library fant jeg 41 resultater i Cochrane reviews under søkeordene ”rheumatoid arthritis and traditional chinese medicine” hvor ingen av de var relevante da de omhandlet akupunktur, TaiChi, urter eller andre sykdommer enn RA. I Chorane libary fant jeg 244 artikler med de samme søkeordene. Da jeg søkte forskning som ikke er eldre enn 5 år tilbake i tid satt jeg igjen med 64 studier. Jeg leste sammendraget av alle og brukte eksklusjonskriteriene: urter, akupunktur, andre sykdommer enn RA, studier som pågikk (del 1 av 2), tungedifferensiering eller skrevet på kinesisk. Da satt jeg igjen med 2 artikler.

Medline søket med ordene "rheumatoid arthritis and traditional chinese medicine" resulterte i 104601 studier og gav derfor rom til et utvidet søk (Tabell 1) Søk 1 ble kombinerte med søk 3 som ga kun 3, men relevante treff. Syndrom eller pattern er viktig i oppgavens problemstilling, så begrep 5 ble forsøkt og kombinert på samme måte med 1 og 2. Dette ga 21 nye treff, som til slutt ble kombinert, vha. ”or”, med tidligere treff som ga de 24 artiklene jeg valgte å studere nærmere.

Tabell 1 Søk i Medline database

	Søkeord / kombinasjon	Treff
1	rheumatoid arthritis.mp. or Arthritis, Rheumatoid/	104601
2	traditional chinese medicine.mp. or Medicine, Chinese Traditional/	15854
3	personalized medicine.mp. or Individualized Medicine/	6965
4	1 and 2 and 3	3
5	pattern.mp.	550604
6	1 and 2 and 5	21
7	4 or 6	<b>24</b>

Eksklusjonskriteriene er de samme som i Cochrane søket og det resulterte i 12 forskningsartikler. På bakgrunn av søk i Cochrane og Medline og impact faktorene valgte jeg ut 3 som hadde samme undergruppene Kulde og Hete, og som hadde litt ulike tilnærming på hvordan TKM kunne inkorporeres inn i vestlig medisin.

## 2.2 Litteraturen

Jeg har benyttet Maciocia, Flaws, Vangermeersch og Pei-Lin, Heyerdahl og Lystad som er forfattere med litt ulike vinklinger for å få en større bredde av TKM kunnskapen. Disse er enten pensumlitteratur fra høyskolen eller litteratur som jeg har fått anbefalt av akupunkturforeningen eller ansatte ved høyskolen. Når det gjelder vestlig medisinsk litteratur er det hentet fra fagbøker som Allmenntmedisin (2) og medisinskleksikon (1) og vitenskapelige artikler, studier og rapporter.

## 2.3 Metodekritikk

Det kan kritiseres at jeg brukte få databaser å søke i. Men Medline har mulighet til å bygge opp et bedre søk enn for eksempel PubMed, dessuten finner man alle PubMed artiklene i Medline, så behovet for søk i PubMed bortfaller. Jeg fikk også hjelp til søkene mine av bibliotekarene på høyskolen som anbefalte Medline. Studie utvelgelsen fra 12 stk til 3 kan kritiseres, derfor at det var flere gode studier som omhandlet min problemstilling. Jeg valgte ut 2 fordi de var å finne i fulltekst og bestilte 2 der 1 ikke kom fram tidnok før levering. Jeg kan derfor ikke ute i utelukke at flere av de studiene jeg valgte bort kunne vært et bedre valg for å belyse problemstillingen.

At undertegnede har lignende sykdom kan gjøre at oppgaven blir farget av min opplevelse. Det meste av litteraturene har vært på engelsk, dette kan ha ført til misforståelser og feiltolkninger av innholdet. Det kan også kritiseres at jeg tok med i vurdering journalenes impactfaktor, som var Lu C. 2009 1.685, Wietmarschen H. 2012 3.73 og Lu C. 2012 2.214 det året de ble publisert. Derfor at selve verdien av impactfaktor er omdiskutert (12). Men jeg mener at det gir en hvis pekepinn hvor mange som leser journalen.

Det kan kritiseres at under resultatkapittelet er det lagt stor vekt på generell kunnskap om Bi-syndromer. Dette anses som nødvendig for problemstillingen fordi det er et stort og kompleks tema som det er viktig at leseren får god oversikt over. På bakgrunn av oppgavens omfang og hva problemstillingen sier har jeg måtte vært selektiv i valg av teori presenteres og resultatkapittelet kan være mangelfullt.

## 2.4 Kildekritikk

Alle 3 studiene har kvantitativ forskning som metode. Det kan kritiseres at jeg skulle hatt studier med ulike forskningsmetoder for får å se på flere ulike måter og inkorporerer TKM i vestlig medisin. Men pga. oppgavens omfang har jeg kun forholdt meg til en metode, dette kan være en svakhet.

På grunn av forskningsstudienes kompleksitet av metabolske og kjemiske data og svært avanserte analysemetoder må det tas høyde for at det kanskje er mangler i fremstillingen av studiene. Får å kunne stole på at fremgangsmåtene i forskernes valg av verktøy for analyse og at utføringen av analysene er korrekte må jeg se på forskernes bakgrunn, noe som har mye å si for resultatet (13). Jeg tar for meg kun hovedforfatter og veileder pga. oppgavens omfang.

Lu C. m.fl. 2009: Hovedforfatter Cheng Lu har Ph.D. er knyttet til "Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Science". Veileder er Aiping Lu M.D ved samme sted, men hører også til "E-Institute of Shanghai Municipal Education Commission, Shanghai TCM University". De har begge lang erfaring med forskningsprosjekter.

Wietmarschen H. m.fl. 2012: Wietmarschen og Weidong er begge hovedforfattere. Der førstnevnte og veileder Greef er knyttet til "Division of Analytical Biosciences, LACDR", Leiden universitet, og "Sino-Dutch centre for Preventive and Personalized Medicine" i Nederland. Co forfatter Weidong knyttet til "CAS Key Laboratory of Separation Science for Analytical Chemistry, Chinese Academy of Sciences" i Kina. Veileder Greef er også knyttet til "TNO Netherlands Organization for Applied Scientific Research". Samtlige har mange publikasjoner av grunnforskning bak seg. Denne bakgrunnen anser jeg som god.

Lu C m.fl. 2012 har samme hovedforfatter og veileder som Lu C. m.fl. 2009. Det kan kritiseres at 2 av studiene jeg har valgt meg ut har samme hovedforfatter og veileder, men selv om det er gitt ut mange forskningsartikler om emnet den siste tiden kan det se ut til at miljøet er forholdsvis lite og de samme forfatterne går igjen. Men dette er allikevel en svakhet med studiene.



Alle tre studiene er kvantitative forskningsstudier og ikke RCT og følger derfor ikke Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA). Men Lu C. m.fl. 2009 tar utgangspunkt i sine analyser fra resultatene fra en RTC studie fra He Y. m.fl. 2007. Denne studien kom for sent i prosessen og ble derfor ikke inkludert. Det er en svakhet at jeg ikke har fått sjekket hvordan studien ble utført i detalj. Jeg har kun det som rapporteres fra Lu C. m.fl 2009 studien, der det bla. står at den har brukt ”Chinese good clinical practices” (CGCP)(14) og ”The Declaration of Helsinki (15). I følge World Health Organization (WHO) er CGCP regulert ved lov, de har målsetninger om bla. å standardisere kliniske studier, og involverer bla. TDH som går på etiske vurderinger ved forskning. At disse retningslinjene er regulert ved lov er viktig, jeg kan derfor anta at studiene som sier de har fulgt CGCP er bra gjennomført og at resultatene kan anses som riktige, og kan brukes slik det er gjort av Lu C. m.fl. 2009, til videre analyser.

Jeg har kun brukt en liten del av den faglitteraturen som finns på området RA og Bi-syndrom. Det er en svakhet at det kan være teorier jeg ikke har benyttet i oppgaven.

## 3 Resultater

### 3.1 Revmatoid artritt

RA er en kronisk autoimmun sykdom. Den rammer hovedsakelig ledd som er dekket av leddvæske(2). RA kan også ha en mengde ekstraartikulære manifestasjoner som endokarditt, anemi, vekttap, tretthet, muskelatrofi, vaskulitt etc. Opptil 75% kan ha flere måneders sykehistorie med vage og uklare plager som nedsatt appetitt, depresjon, slapphet, tretthet, lavgradig feber og vekttap før mer spesifikke plager utvikles. Hos 10-15% starter sykdommen akutt med symptomer fra flere ledd og med en generell følelse av å være syk. Hos 15-20% utvikles symptomene subakutt over noen dager eller uker. Debutsymptomene er hyppigst i de små leddene, som håndledd og PIP- og MCP-ledd på hender og tær, gjerne symmetriske. Leddene er gjerne varme, hovne og smertefulle (16). Pasientene får ofte morgenstivhet som varer lengre enn 30 min og kan være plaget med fatigue. Sent i forløpet oppstår deformitet av ledd.

#### 3.1.1 Etiologi

Årsaken til RA er ukjent. Men det finns kjente risikofaktorer som kjønn, kvinner er ca. 3 ganger så hyppig rammet som menn (1). Arv: Man finner overhyppighet av RA i visse familier, uten at det er påvist noe typisk arvelighetsmønster (2). Revmatoid faktor blir påvist hos 70% (16). Påvisning gir dårligere prognosen (1). Røyking (17). Det sees også sammenheng med stress og sykdomsdebut. Stress virker negativt på sykdomsforløpet (1).

#### 3.1.2 Diagnose

RA blir diagnostisert gjennom klassifikasjonskriteriene fra ACR/EULAR 2010 (vedlegg 1). Antall og størrelse på ledd som er affisert, Revmatoid faktor og anti-CCP, ESR og CRP samt varighet av symptomene vurderes (18). De nye klassifikasjonene fra 2010 er grep som gjøres for å tidligere fange opp potensielle RA pasienter slik at de blir tidligere henvist til spesialist.

#### 3.1.3 Medisiner og prognose

Det finnes ingen kurerende behandling, man tar sikte på å lindre smerter, dempe betennelse og redusere utviklingen av leddskade. Ved aktiv sykdom er det derfor viktig og raskt få spesialisthenvisning for å vurdere mer spesifikk antirevmatisk behandling (2). Førstehandspreparat er ikke-stereoidale betennelsesdempende og smertestillende medisin (NSAID) og deretter følger en rekke ulike preparater, til slutt gis biologiske preparater. Sistnevnte har vist god effekt på RA, men er svært kostbare og langtidsbruk er ikke godt nok studert. Når NSAIDs ikke gir god nok respons hos pasienten, begynner man med sykdomsmodifiserende anti- revmatisk medikament (DMARD). I Norge er det krav at minst ett DMARD skal være forsøkt før man begynner med biologisk behandling, ettersom biologiske legemidler er vesentlig dyrere (8). Generelt vil mindre enn 53% av RA pasientene med en sykdomsvarighet på mindre enn 1 år ha en positiv ACR20 på behandling (4). Nummeret går ned til 38% hos de som har hatt sykdommen i 5-10 år. Til og med 30% av de, som får den mest effektive og dyreste behandlingen tilgjengelig, den biologiske medisinen TNF-hemmere, får ingen virkning. (5). Tall fra Kunnskapssenterets rapport 2010 viser til at 45% av pasientene får remisjon ved bruk av kombinasjonen DMARD og biologisk medisin og 25% hos de som kun får DMARDs (8). Selv om sykdommen er kronisk, kan mange med RA ha remisjon i lange perioder (2). De fleste pasientene får en reduksjon i funksjonsevne og yrkesaktivitet. Kostnader til behandling, samt indirekte kostnader knyttet til yrkesuførhet, er betydelige (3). Ca. 10% ender med fullstendig invaliditet(2). Dødligheten er økt i forhold til normalbefolkningen.

## 3.2 TKM og Bi-syndrom

Syndromdifferensieringen innen TKM innebærer å se på symptomer og tegn i forhold til hverandre (FCM). Hvert symptom og tegn har kun sin mening i hvordan de presenteres i forhold til andre symptomer og tegn. Ved hjelp av syndromdifferensiering kan man konkludere med egenskapene, karakterene, det affekterte området til lidelsen og sette opp behandlingsprinsipp og prognose.

Bi defineres som blokkering eller obstruksjon. I TKM betyr det at ytre patogene faktorer (YPF) som Vind, Damp og Kulde angriper kroppen og skaper obstruksjon av Qi og Blod i hovedmeridianer og luomeridianer (11,19,20). Dette gir bla. smerte, nummenhet og nedsatt bevegelse i muskler, sener og ledd.

Fra gammel tid, og fremdeles, er Bi-syndrom en av de mest vanligste lidelsene. Allerede 1000 år f.kr ble det skrevet et eget kapittel om Bi syndromer i "Huang Di Nei Jing" (11).

Bi-syndrom blir assosiert med revmatisk sykdom, men Bi-syndrom inneholder flere patologiske tilstander enn kun revmatisme (11). Revmatisme er en vestlig diagnose som er differensiert fra et vestlig medisinsk ståsted. Disse sykdomskategoriene som revmatisme blir delt inn i, er ukjent innen TKM. Dette er hovedsakelig pga. grunnleggende forskjeller mellom vestlig og TKM fremgangsmåte. TKM ser på årsaker til ubalanser fra et ytre og indre perspektiv, mens vestlig medisin har fokus på den indre dysfunksjonen. Vestlig tenkemåte tenderer mot å studere hver enkelte del, og ser helheten kun som en sum av delene, mens den kinesiske tenkningen er mer opptatt av å se sammenhengen og samspillet mellom de ulike delene for å forstå helheten (21).

Flere diagnosegrupper kan komme inn under Bi-syndrom (11):

- 1) Revmatiske sykdommer:
  - a) Inflammatoriske
  - b) Degenerative
  - c) Metabolske
- 2) Neuralgi
- 3) Perifere vaskulære sykdommer
- 4) Følger av traume

### 3.2.1 Etiologi

I områder der klimaet er preget av Vind, Kulde og fuktighet er Bi-syndrom en svært vanlig lidelse (11,16). Det å leve under rått og kalde forhold, gå med klær som er fuktige og lignende kan skade kroppen hvis den har en underliggende svakhet. Syndromet kan ramme alle, men er mindre vanlig hos unge og barn (11).

Vind, Kulde og Damp må alle angripe samtidig for å kunne kalles et BI-syndrom. Men det finnes en faktor til, nemlig Hete. Hete kan invadere sammen med Vind og Damp. I dette tilfellet er Kulden i det indre fra tidligere (11). Bi-syndromet kan også komme fra en transformasjon av Vind, Damp og Kulde i det indre hos en som allerede viser tegn til indre Hete (11, 19). Denne indre Heten er gjerne årsaken til de komplekse Bi-syndromene som de autoimmune sykdommene RA, psoriasis artritt og lupus.

En av faktorene dominerer gjerne symptombilde og Bi-syndrom differensieres derfor inn i:

- Vind-Bi (Feng-Bi)
- Cold-Bi (Han-Bi)

- Damp-Bi (Shi-Bi)
- Hete-Bi (Re-Bi)

Hovedårsaken til at noen blir rammet av Bi-syndrom, og ikke andre som for eksempel blir utsatt for samme klimatiske faktorer, er at Zheng-Qi (den totale motstandskraft til en person) er svekket (20). Forholdet mellom YPF (ytre patogene faktorer) og Zheng Qi er avgjørende for om man blir syk av YPF. Det er kun når YPF er sterkere enn Zheng at de blir patologiske og forårsaker Bi-syndrom. Det kan hende at en frisk person får Bi-syndrom, men da er YPF unormalt sterk (11,19). Per definisjon er Bi-syndrom en meridian lidelse, men organenes tilstand spiller en viktig rolle (20). For eksempel ved en SP Qi Xu vil man lettere bli invadert av Damp og ved en Yang Xu er kroppen mer mottakelig for Kulde

### 3.2.2 Sykdomsutviklingen

Det første stadiet i Bi-syndromer kalles "three Bi-stage" (san Bi) (11). YPF invaderer kroppen via porene i huden. Vind, Damp og kulde/Hete fører til blokkering av Qi- og Blodsirkulasjon, som gjør at ben og muskler blir underernært og det oppstår symptomer som sårhet, smerte i ledd og muskler i først omgang. Dette er en meridian tilstand, og symptomene er akutte og forholdsvis milde Muskel- og luomeridianene er involvert i tidlig Bi-syndrom. Disse ligger nærme overflaten enn hovedmeridianene og blir derfor først invadert og får lett stagnasjon av Qi og Blod.

Stagnasjonen som står over tid vil føre til en degenerering av sener og ben. Indre Hete som står over tid vil skade og konsumere Yin, og føre til LR-Ki Yin Xu (16,20). Det er Xu som gir grunnlag for retensjon av Phlegm og Blod-stagnasjon (19, 20). Når LR Blod er Xu vil sener og ligamenter bli underernært som gir verking og stivhet i ledd. Når KI er Xu vil ben bli frarøvet næring og dette fører til at Phlegm får muligheten til å akkumulere i ledd å gi hevelse (19). Vind, Damp og Kulde i meridianen vil over tid føre Phlegm og Blod-stagnasjon. Begge to er tegn på en langkommet utvikling av Bi-syndrom. Phlegm forårsaker hevelser, deformiteter i ledd og giktknuter (16).

### 3.2.3 Symptomer

Det er viktig med klar differensiering av symptomer og tegn i henhold til etiologi, manifestasjon, involverte stadier etc. for å få korrekt Bi-syndrom (11). Hovedsymptomene på Bi-syndrom er smerte, nummenhet, nedsatt bevegelighet i ledd, hevelse og misfarging av hud, disse vil derfor beskrives nærmere.

**Smerte:** Er det mest vanlig symptomet på Bi-syndrom

Shi-smerte fra YPF, Phlegm eller Blodstagnasjon er knivstikkende, pressende, kontraherende og alvorlig sterk smerte (11). Sees i tidlig eller mellom-stadiet av sykdomsutviklingen.

Xu-smerte kommer fra nedsatt næring til muskler og ledd pga dårlig funksjon av Zang-Fu. Denne smerten er mer murrende, dump og varierende. Sees i sen-stadiet.

**Nummenhet:** Ved Shi er det Damp, Phlegm eller Blod-stagnasjon i muskel og ledd og ved Xu er det Qi- og Blod-Xu (11). Begge gir nedsatt næring til muskel og ledd. Symptomene er nedsatt følsomhet og prikkende følelse.

**Nedsatt bevegelighet:** For å kunne bevege ledd er det viktig med god tilførsel av Qi og Blod til området (11). Hvis organer som nærer ben, muskler, sener er i Xu eller obstruert vil det hemme bevegeligheten.

**Hevelse og deformitet av leddene:** Invasjon av YPF gir obstruksjon og nedsatt tilførsel av Qi, Blod og BF til leddene som kan gi deformasjon av ledd (11). Det kan også skje en

fullstendig stagnasjon som fører til dannelsen av hevelse i ledd. Dette sees også hos de SP Qi Xu m/Damp. Blir stagnasjonen stående over lang tid vil det gi enda mindre næring til leddet og øker deformiteten pga. dannelsen av Phlegm- og Blod-stagnasjon.

**Fortykning og misfarging av huden:** Hevelsen oppstår fordi YPF blokkerer porene som igjen skaper stagnasjon og gir akkumulering av vann (11). Stagnasjon over tid vil gi en fortykning av huden, den blir hardere og misfarging oppstår.

### 3.2.4 Differensiering

Man vil kunne differensiere Bi-syndromer ut i fra hvilken patogen faktor som er sterkest (11).

#### **Vind-BI (wandering-Bi)**

Symptomer og tegn:

Smertene vil bevege seg fra ledd til ledd (10,11,19). Det kan verke i et ledd og så i ett annet. Symptomene varier, fra nummenhet til sterk smerte til mer sårhet. Symptomene kan også oppstå uten forvarsel og så plutselig forsvinne igjen. Vind rammer ofte hodet, nakken, skuldre, armer og hender fordi vind går naturlig oppover pga. Yang aspektet i Vind(11). Pasienten misliker trekk, blir verre når det blåser, har frysninger og/eller feber og svetter.

**Kulde-Bi (Painful-Bi):** Kulde fører til sammentrekninger og dermed stagnasjoner (11). Smerten vil være intenst sterk, veldig skarp og knivstikkende og fiksert. Det er aldri bare litt smerte, i så fall er årsaken ikke Kulde-Bi. Kulden stagnerer Qi og Blod lokalt så symptomene er fikserte og gir stivhet i ledd, som for eksempel ved frozen-shoulder. Oftes unilateralt (19). Pasienten har aversjon mot kulde og har av og til litt feber, men ingen svetting. Dette fordi kulden blokkerer porene (Pei). Kroppen vil prøve å kvitte seg med ekstra væske gjennom å øke utskillelsen gjennom urin som fører til hyppigere og klar urinering. For å opprettholde normal kroppstemperatur vil kroppen få frysninger, og de muskulære sammentrekningen produsere hete og det kan oppstå litt feber, men kuldefølelse dominerer. Pasienten blir bedre av varme og bevegelse og verre av kulde og ro.

**Damp-Bi (Fixed-Bi):** Hevelse i ekstremitetene er oftest fra Damp (10). Invasjon av Vind-Kulde-Damp affekterer kun ett ledd og når flere ledd er involvert er det ofte Hete-Damp-Bi som er årsaken. Symptomene er tyngdefølelse, hevelser og smerten er dyp, tung og dump og fiksert på et sted. Blir verre når været er fuktig (11,19,20). I kroniske tilfeller vil dampen bli til Phlegm (10). Phlegm fører til mer hovenhet og deformiteter.

**Hete-Bi (Re-Bi):** Leddet er varmt, rødt og hovent med nedsatt bevegelighet og sterke smerter (11,20) Det vil også være generelle symptomer om tørste, feber, irritabilitet, rastløshet, nervøsitet og aversjon mot Hete (11).

**Bone-Bi:** Er en kronisk tilstand som kommer av at Vind, Damp, Kulde/Hete blir stående over tid (20). På dette stadiet blir Bi-syndrom en indre lidelse som ikke kun rammer muskler, ledd og sener, men også de indre organer (11). Som regel vil man se muskelatrofi, hevelse og deformasjon av ledd, som er en ekstrem form for Phlegm. Nesten konstante smerter, særlig om natten pga. Blod-stagnasjonen Funksjonsnedsettelse av ledd.

Hvis Zheng-Qi er svekket vil YPFen gå fra det overfladiske nivået i meridianene til tissues og organene, i en prosess som kalles "five Bi-stage" (Tabell 2) (11). Avhengig av hvilket nivå som er angrepet kan man differensiere i:

**Mellom stadiet, de 5 tissues-Bi:** Symptomene vil bli mer alvorlige, tendere til å gjenta seg eller bli kroniske.

**Sen stadiet, de 5 organ-Bi:** Dette er det indre stadiet, nå har YPF nådd Zang-Fu.

Symptomene er alvorlige og kroniske, med plutselige akutte forverringer. Det er ømhet, smerte, hevelser og ledd med nedsatt bevegelighet og deformitet.

Tabell 2 "Five Bi-stage" (?)

Tissue Bi	→	Organ Bi
1. Vascular Bi (Mai bi)	→	1. Heart Bi (Xin Bi)
2. Tendon Bi (Jin Bi)	→	2. Liver Bi (Gan Bi)
3. Muscle Bi (Rou Bi)	→	3. Spleen Bi (Pi Bi)
4. Skin Bi (Pi Bi)	→	4. Lung Bi (Fei Bi)
5. Bone Bi (Gu Bi)	→	5. Kidney Bi (Shen Bi)

Når man skal syndromdifferensiere Bi-syndrom er det viktig og se at særlig i de kroniske tilfellene, vil man finne flere ulike meridianer og vev som er rammet samtidig (19).

Når det gjelder RA vil man finne det igjen i en mengde ulike Bi-syndromer, alt etter hvor i sykdomsutviklingen pasienten er (16).

### 3.3 Forskning

**Lu C. m.fl. 2009, Pattern differentiation in traditional chinese medicine can help define specific indications for biomedical therapy in the treatment of rheumatoid arthritis (22).**

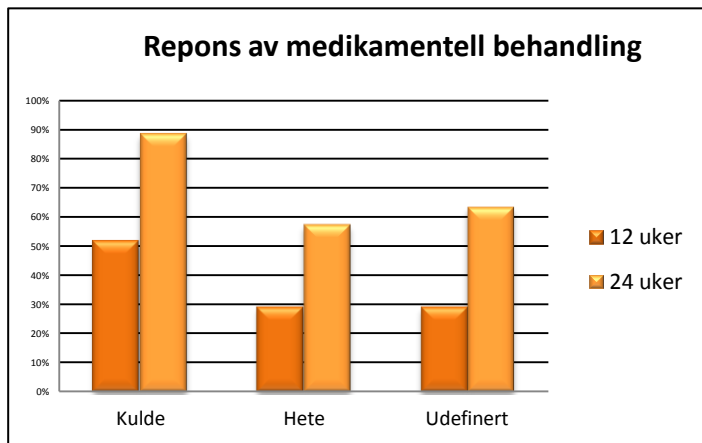
Dette er en kvantitative forskningsstudie som ble publiserte i The Journal of Alternative and Complementary Medicine. Denne studien undersøker om syndromdifferensieringen i TKM kan identifisere undergrupper av RA som vil respondere bedre på medikamentell behandling. Dette på bakgrunn av varierende effekt og alvorlige bivirkning som kan komme av medikamentell behandling av RA i dag. Studien tar utgangspunkt i data fra en multisenter randomized-controlled clinical trial (RCT) som ble gjort under retningslinjene til Declaration of Helsinki og the principles of Good Clinical Practice, der det opprinnelig deltok 397 kvinner og menn fra 18-70 fra ni forskjellige klinikker i hele Kina (23). Det ble tatt sykehistorie fra alle deltagerne og de gjennomgikk fysisk undersøkelse. 18 TKM symptomer ble registrert 2 uker før randomiseringen og hver 2. uke fram til uke 24. Deltagerne ble randomisert i en vestlig medikamentell gruppe med 197 deltagere og i en urtemedisinsk gruppe på 199 deltagere. Inklusjonskriteriene var at deltagerne var innenfor kriteriene til American College of Rheumatology (24), vært syk minst 1 år og ble kategorisert i klasse 1, 2 eller 3. Deltagerne med stabil dose av medisinerne NASIDs eller kortison i minst 4 uker før randomiseringen fikk også delta. Eksklusjonskriteriene var alvorlig hjerte-kar-, lunge-, lever-, nyre-, blod-, eller mental-lidelse, kvinner som var gravide, ammet eller planla graviditet i løpet av de neste 8 månedene. De brukte ACR20 som vurdering av respons (25). Resultatet i den vestlig medisinske gruppen på 197 deltagere, som ble behandlet med kombinasjonsterapi (diclofenac, methotrexate og sulfasalazine), var en ACR20 respons ved 12 uker på 36.08% og ved 24 uker på 69.59%. Lu C. m fl 2009, tar kun utgangspunkt i resultatene fra den vestlig medikamentelle gruppen for analyser. 18 TKM symptomer, som ble kuttet ned til 8 for å være mer spesifikk rettet mot Kulde- og Hetsyndrom. Symptomene ble vurdert av deltagerne selv etter hvor sterke de var på en skala fra 0-3. Data vedrørende ledd-funksjon og symptomene, tørste, verking, varme ledd, uklar gul urin, feber, kuldefølelse i hele kroppen, kuldefølelse i ekstremitetene, kuldefølelse i ledd, ble tallfeset og analysert. Gjennom faktor-analyse ble symptomene klassifisert i TKM gruppene Kulde-RA og Hete-RA. Etter 12 uker og 24 uker ble ACR20 registrert for evaluering av effekt. Effektvurdering ble gjort av en tredjepart.

Resultat: Symptomene ble delt inn i faktor 1 og 2. Der symptomene tørste, verking, varme ledd, uklar gul urin og feber er i faktor 1 og samsvarer med TKM Hete-syndrom. Symptomene kuldefølelse i hele kroppen, kuldefølelse i ekstremitetene, kuldefølelse i ledd er i faktor 2 og samsvarer med TKM Kuldesyndrom (Tabell 3).

Tabell 3 Syndromene etter faktor-analyse (?)

	<i>Faktor 1</i>	<i>Faktor 2</i>
Tørste	0,43	
Verking	0,43	
Varme ledd	0,42	
Uklar gul urin	0,26	
Feber	0,26	
Kuldefølelse i hele kroppen		0,65
Kuldefølelse i ekstremitetene		0,6
Kuldefølelse i ledd		0,64

Basert på vektning av symptomer ble faktor resultatene hos hver deltager kalkulert og deltagerne ble delt inn i Hete, Kulde eller udefinert-gruppe.



Figur 1 Repons av medikamentell behandling (?)

Figur 1 viser resultatene av medikamentell behandling etter at deltagerne har blitt differensiert i Kulde-RA, Hete-RA og en udefinert gruppe. De med Kulde-RA har en signifikant bedre respons på medikamentell behandlingen enn de med Hete-RA ( $p < 0.01$ ). Etter 12 uker responderte 51.67% i Kulde-RA mot 29.09% av Hete-RA. Etter 24 uker responderte 88.52% i Kulde-RA mot 57.40% i Hete-RA. Responsen til den udefinerte gruppen samsvarte med de med Hete-RA.

Konklusjon: Kulde-RA responderer signifikant bedre på kombinasjon behandlingen (diclofenac, methotrexate og sulfasalazine) enn Hete-RA og den udefinerte gruppen. Noe som støtter hypotesen til forfatterne om at syndromdifferensieringen i TKM kan identifisere undergrupper av RA som vil respondere bedre på medikamentell behandling.

### Wietmarschen H. m fl, 2012. Characterization of Rheumatoid Arthritis subtypes using symptom profiles, clinical chemistry and metabolomics measurements (26).

Denne kvantitative forskningsstudien ble publisert i PLOS ONE. Hovedformålet med studien er å identifisere undergrupper av RA for å komme nærmere individuell tilpasset medisin og dermed øke responsen på medikamentell behandling. For å øke anerkjennelsen av TKM differensiering blant vestlig leger og vitenskapsmenn ser de behovet for og standardisere TKM

syndromene. Studien undersøker tall fra blod, urin og spørreskjema ved hjelp av matematiske analyseverktøy. De ser om TKM syndromdifferensiering samsvarer med biologisk data fra blod og urin. Inklusjonskriterier var at deltagerne skulle være diagnostisert med RA under ACR kriteriene, være kvinne og minst 18 år. Totalt 50 kvinnelige deltagere ble rekruttert fra Zhejiang Xinhua Hospital i 2010. 11 deltagere ble ekskludert da de ikke innfridde inklusjonskriteriene. 7 av de 11 var menn, 2 var ikke diagnostisert med RA i følge ACR kriteriene, 1 var på sykehuset for annen sykdom og 1 fullførte ikke spørreskjemaene. Deltagerne ble delt inn i en Kulde-RA eller en Hete-RA gruppe av en kinesisk medisinsk ekspert. Eksklusjonskriteriene var hvis det ikke var tydelig Kulde-RA eller Hete-RA. Til slutt var det igjen 20 stk. i Kulde-RA og 19 stk. i Hete-RA. Gruppene hadde ingen signifikante forskjeller på alder, hvor lenge de hadde vært syk, høyde etc. (p-verdien < 0.05). Studien ble godkjent av institusjonskomiteen ved sykehuset som sørget for at studien gikk innenfor deres etiske retningslinjer. En lege forklarte studiens detaljer og fikk skriftlig samtykke av samtlige deltagere. Det ble registrert informasjon vha et standarskjema om alder, medisiner etc. De måtte i tillegg svare på et spørreskjema og blod og urin ble tatt til analysering etter en natts fasting. Spørreskjema som det var tatt utgangspunkt i er fra tidligere studie som inneholdt originalt 106 symptomer innen TKM (27). Den ble kortet ned til 57 symptomer av 2 kinesisk medisinske eksperter til spesifikk gå på Kulde og Hete symptomer. (vedlegg 3). Dataanalysene av symptomene og blod resulterte i tilslutt 18 variabler. Der Hete-RA har oftere symptomene røde-, hovne- og varme ledd, varmfølelse, dumb smerte og smerte som blir verre ved varme og bevegelse og høyere nivåer av MCHC, IgG, lymfocytter, IgM og kolestereol. Kulde-RA har oftere symptomene kuldefølelse og aversjon mot kulde og høyere nivåer av BUN, ALT, RDW og anti-CCP. Ved analysering av urin frafalt 11 deltagere til pga manglende innsamlet urin til analyse. Studien trekker fram en rekke biokjemiske data bla. at anti-CCP er høyere hos Hete-RA gruppen som kan bety forskjell i sykdomsutviklingen mellom Kulde og Hete-RA. Og at 11 acylcarnitines er lavere i Kulde-RA enn i Hete-RA gruppen. Noe som indikerer en hyppigere nedbryting av muskelmasse og/eller mindre muskelmasse og mer fatigue hos Kulde-RA enn Hete-RA. Det vises høyere DHEAS nivåer i Hete-RA gruppen som kan bety høyere stressfaktor og høyere kortisol nivåer enn i Kulde gruppen. I forhold til medisinerer peker funnene mot at tilskudd av carnitine og acylcarnitine kan være gunstig for Kulde-RA og at prednisolon er bedre for Hete-RA. Studien indikerer mange biologiske prosesser som er forskjellige mellom Hete-RA og Kulde-RA og ser muligheten for å kunne skreddersy behandling til hver av undergruppene.

### **Lu C. m fl. 2012, Cold and heat pattern of rheumatoid arthritis in traditional Chinese medicine: distinct molecular signatures indentified by microarray expression profiles in CD4-positive T cell**

Studien ble publisert i Rheumatology International. Studien er en kvantitativ forskningsstudie som analyserer tall fra RA pasienter som ble differensiert inn TKM undergruppene Hete og Kulde. Dette for å finne de underliggende biologiske og molekylære forskjellene ved de to undergruppene. Inklusjonskriteriene var kvinne fra 12-68 år som hadde diagnosen RA fra ACR kriteriene, med sykdomsvarighet på minst 1 år med funksjons nivå 1, 2, eller 3. Pasienter med typiske TCM Kulde og Hete syndrom dvs. ingen fargeforandring på ledd og med sterk ledd smerte ved kulde syndrom og røde ledd med sterk smerte ved Hete syndrom fikk delta i studien. Eksklusjonskriteriene var deltagere som hadde vært behandlet med NSAIDs eller Kortikosteroid i over 6mnd sammenhengende eller har brukt det den siste 1 måneden. Også de som hadde alvorlig hjerte-, kar-, lunge-, lever-, blod-, eller mental sykdom. Eller var gravide, ammet eller planla å bli gravid innen de 8 neste månedene. Studien ble gjort under retningslinjene til the Declaration of Helsinki og the principles of Good Clinical Practice fra Kina. 20 deltagere ble rekruttert fra Sino-Japan friendship hospital i Kina. De tok 6ml blod fra alle pasientene og 1 kontroll deltager. 10 deltagere i hver gruppe. Fra blodet ekstraherte de



CD4+ T celler som de analyserte og videre regnet på gjennom statistiske verktøy. Resultatet viste 29 gener som ble regulert forskjellig hos de med Hetsyndrom og Kuldesyndrom. De indikerer også at Kuldesyndrom har sterkere betennelsesrespons enn Hetsyndrom. Disse resultatene viser at TKM Kuldesyndrom og Hetsyndrom er forskjellige helt ned på molekylnivå og har forskjellige biologiske prosesser. Dette kan være med på utviklingen av en mer persontilpasset medikamentell behandling av RA pasienter.

## 4 Diskusjon

Da problemstillingen søker å belyse hvordan TKM syndromdifferensieringen kan inkorporeres i diagnostiseringen av RA og dermed øke responsen av medikamentell behandling hos RA pasienter må jeg se på forskning som går på sammenhenger mellom syndromdifferensiering og biokjemiske data. For at TKM skal bli ansett som en pålitelig metode som kan brukes av vestlig medisin må det først bevises i grunnforskningen (Heyerdal).

De tre studiene har alle kvantitativ forskning som metode, men har ulike utgangspunkt for å komme fram til hvilke symptomer som er relevante og differensiere med. Wietmarschen H m.fl. 2012, søker etter tydelige symptomer fra TKM differensieringen av Kulde og Hete i B-syndromer som kan inkorporeres i vestlig medisin ved hjelp av biokjemiske analyser og matematiske modeller. Lu C. m.fl. 2009 søker å finne ut av om TKM differensieringen av RA i Kulde og Hetesyndrom kan vise forskjeller i hvordan de to ulike gruppene responderer på medikamentell behandling. Mens LU m.fl. 2012 vil undersøke om TKM differensieringen av RA i syndromene Kulde og Hete, viser forskjeller i biokjemien mellom de to gruppene. Felles for de alle er at informasjonen som samles inn tallfestes og så analyseres med statistiske prosedyrer.

Lu C. m fl. 2009 studien har valgt seg ut 8 symptomer som beskrives å være forankret i TKM teorien i forhold til Kulde og Hete. Det står ikke noe om hvem som har gjort dette valget. Forfatterne, som sett på tidligere under kildekritikk, er tilknyttet TKM institutter og man kan på den måten gå ut i fra at valgene er gjort på god kjennskap til TKM. Symptomer ble tallfestet etter hvor mye deltagerne var plaget på en skala fra 0-3. Tallene ble matematisk analysert og resultatene ble en Kulde-RA og en Hete-RA gruppe. Hete-RA: tørste, verking, varme ledd, uklar gul urin og feber. Kulde-RA: kuldefølelse i hele kroppen, kuldefølelse i ekstremitetene, kuldefølelse i ledd. Hvis man ser på TKM teorien ut i fra Kulde-Bi og Hete-Bi vil man kjenne igjen symptomene som er valgt i denne studien (Pei, FCM, channels). Men Kulde-Bi inneholder mange flere enn 3 symptomer det samme gjelder for Hete-Bi. Det er dessuten mange flere BI-syndromer som RA vil kunne komme innunder.

Wietmarschen H. m fl. 2012 benyttet et spørreskjema 57 symptomer spesifikt relaterte til TKM Kulde- og Hete-syndrom vurdert av to TKM eksperter. Svarene fra spørreskjemaet ble tallfestet, det samme ble resultatene fra deltagerens blod, urin og plasma. Alle tallene ble analysert matematisk. 9 symptomer ble ansett som mest relevante og videre analysert inn i gruppene Kulde-RA og Hete-RA. Hete-RA: røde ledd, hovne ledd, varme ledd, varmfølelse, dumb smerte og smerte som blir verre ved varme og bevegelse. Og for Kulde-RA: kuldefølelse og aversjon mot kulde. Symptomer, som blir brukt i studien, kan man finne igjen i TKM teori om syndromdifferensiering av Bi-syndromer og generelt i syndromdifferensiering av Kulde og Hete (FCM, PCM). Av de 9 symptomer som til slutt var mest relevante sees det at Hete-RA har de karakteristiske symptomene for Hete-Bi. For Kulde-RA er det mer symptomer for en generell Kuldesyndrom i i følge TKM teori (FCM, PCM, Pei).

Lu C. m fl. 2012 differensierte deltagerne inn i Kulde-RA og Hete-RA før de tok blodprøver av gruppene. Symptomer de brukte for å differensiere var kun 4 symptomer. Studien viser til TKM teori og klassifisering av RA i Kuldesyndrom og Hetesyndrom. Men som i Lu C. m.fl. studien fra 2007 referer de heller ikke til noen kilder. Men man kan anta at forfatterne har kunnskap om TKM med bakgrunn i hvilke institutt de er tilknyttet deres. Tilsvarende de to studiene ovenfor finner man igjen alle symptomene brukt i denne studien i TKM syndromdifferensiering (FCM, PCM). Men TKM teori omfatter mange flere symptomer enn kun to i hvert syndrom (flaws).

TKM teori har som nevnt i teoridelen mange ulike klassifikasjoner av Bi-syndromene, hovedsakelig er det fem grupperinger av Bi-syndrom og med kombinasjoner av disse øker antallet ytterligere (Pei). Man kan finne RA igjen i alle disse etter hvilken fase sykdommen er i. De tre studiene har kun tatt med Hete og Kulde aspektet. Det kan sees på som en styrke at studiene er reduksjonistiske da de lettere kan analyseres og få nøyaktige resultater. Dette blir mer konkrete sett fra et vestlig medisinsk ståsted (Heyerdal) og på den måten lettere og reprodusere i videre forskning (Lu 2009). Men kan også være en svakhet hvis man tar utgangspunkt i kinesisk helhetsforståelse (heyerdal). TKM teori differensierer først og fremst symptomer og tegn ut i fra det forholdet dem i mellom.

#### 4.1 Praktisk anvendelse av resultatene

Lu m.fl. 2009, kan ved å bruke allerede eksisterende TKM teori, vise til resultater av å dele RA inn i undergrupper av Hete og Kulde. Der Kulde-RA respondere signifikant bedre på kombinasjonsterapien diclofenac, methotrexate og sulfasalazine enn Hete-RA ( $p < 0.01$ ). Dette peker mot at syndromdifferensieringen kan og burde inkorporeres inn i vestlig diagnostisering. Og på en enkel måte. Studien bruker en liten del av TKM differensiering, utspørringen av de 8 symptomene i TKM syndromdifferensiering kan vise seg å være et godt tillegg i diagnostiseringen av RA som kan påvirke i positiv retning pasientens respons på medikamentell behandling. Men den vestlig vitenskapelige verden krever svar i grunnforskningen til ikke bare at det virker, men også hvorfor det virker (Heyeredal), noe som Wietmarsceh begir seg ut på å prøve å besvare med sine matematiske analyser. Valg av metode kan kritiseres med at de hadde litt lavt deltager nivå, ved frafall av deltagerer kan det gjøre at dataene i noen tilfeller faller helt bort og studien blir ikke like fullstendig som den kunne ha vært. Men studien viser til en mengde biokjemiske resultater som skiller de to gruppene fra hverandre. Det kommer fram konkrete undergrupper av RA ved hjelp av TKM syndromdifferensieringen, blod og urin, som gjør at man kan anta at tilskudd av carnitine og acylcarnitine kan være gunstig for Kulde-RA og at prednisolon for Hete-RA. Forskerne antyder muligheten til å kunne skreddersy behandling til hver av undergruppene på bakgrunn av studiets mange biokjemiske funn.

Lu C. m fl. 2012, har samme utgangspunkt som Lu 2009, med tanke på at de bruker TKM syndromdifferensiering for å dele RA inn i Kulde og Hete undergruppe før de starter analysene. Men så går Lu 2012 sin studie inn på grunnforskningen. De analyserer blod fra deltagerne, nærmere bestemt CD4+ t-celler med matematiske analyser. Resultatet peker mot 29 gener som blir regulert forskjellig hos de med Hete-RA og Kulde-RA. Og at Kulde-RA har en mer uttalt betennelsesreaksjon enn Hete-RA gruppen. Dette funnet stemmer bra med funnene til LU 2009, der det vises at betennelsesdempende medikamenter virker bedre hos pasienter med Kulde-RA enn Hete-RA.

Resultatene fra studien i denne oppgaven viser en liten del av syndromdifferensieringen, med kun noen få symptomer for å differensiere mellom undergrupper av RA, helt ned i 2 symptomer på Lu c. m.fl. 2012 sin studie. Det kan diskuteres at slike reduksjonistiske studier ikke rettferdiggjør TKM syndromdifferensiering, da de isolerer ut enkelte symptomer og funn fra helheten. TKM er en sammensatt vitenskap som tar utgangspunkt i en helhetsforståelse der det enkelte symptom kun har sin verdi i forhold til helheten (heyerdal). Men samtidig kan man se at det kanskje ikke alltid trengs like mange symptomer for og differensierer hvis man har med de symptomene som er desidert viktigst. At mengden av utspørringsspmåll kan kortes ned til kun et fåtall er en klar fordel med tanke på og inkorporer TKM syndromdifferensiering inn i diagnostiseringen av RA. For eksempel bruker LU 2009 kun 8 symptomer som studien forteller tar kun 1 min å gå igjennom og derfor burde være svært enkelt supplement å bruke i diagnostiseringen av RA.

## 4.2 ACR/EULAR klassifikasjonskriteriene

De nye ACR/EULAR klassifikasjonskriteriene fra 2010 ønsker å fange opp pasienter tidlig i sykdomsforløpet for å unngå utvikling av varige skader (TFLF). Dette resulterer i at flere blir henvist fra fastlegen til spesialist slik at det er mulig å komme i gang med behandling på et tidligere tidspunkt. Men behandlingskriteriene er de samme som tidligere (Kornør 2010).

Derfor er prosentandelen som har respons av de ulike medisinene like liten (Kunnskapssenterets rapport (2010)). Vestlig medisin gjør grep for å prøve å minske skadeomfanget av RA med å få pasienten tidligere i behandling, for medisinen har ofte virkning, men det kan ta lang tid før man finner den riktige behandlingen. Og når det tar tid vil pasienten ofte være sykemeldt og ha sterke smerter og det er kostbart for samfunnet. På bakgrunn av resultatene i studien kan det se ut til at med noen få enkle spørsmål vil det være mulig å få til en mer persontilpasset behandling som kan øke responsen av medisiner tidlig i forløpet.

## 5 Konklusjon

Bi-syndrom kan dateres tilbake til Huang Di nei Jing, 100 år f.kr.(Pei) Gjennom disse 3 forskningsstudiene kan det se ut til at de gamle kineserne allerede da visste noe som vi i den vestlige medisinske delen av verden først nå har begynt å se nærmere på. På bakgrunn av funnen i studiene kan man se at TKM syndromdifferensiering ikke bare kan bevises biokjemisk, men også at det har sin plass i vestlig medisinsk diagnostisering av RA.

Det er ikke enkelt for TKM å bli anerkjent i vestlige medisinske miljøer. Det er derfor slike studier på grunnforskning er viktige for TKMs videre fremtid i vesten. Resultatene fra studiene viser at RA kan TKM syndromdifferensieres i undergrupper, som er forskjellige helt ned på molekylnivå og har forskjellige biologiske prosesser. Det peker mot at det kan være relevant å bruke denne kunnskapen for å skreddersy behandling til RA pasienter, som vil respondere bedre på medikamentell behandling og minske de alvorlige følgene av sykdommen og også kostnader til samfunnet. Resultatene av de 3 studiene burde absolutt blitt forsket på mer, så det kan dras faste konklusjoner som tilslutt kan bli inkorporert i vestlig medisin. Det er nok ikke kun innen RA at TKM syndromdifferensiering kunne tenkes å være nyttig for å identifisere undergrupper som vil respondere på medisinsk behandling. Det kunne vært interessant og sett mer på grunnforskning av TKM generelt.

## Litteraturliste

1. Nylenna M. *Store Medisinske Leksikon*. Oslo: Kunnskapsforlaget 1998.
2. Hunskaar S. *Allmennmedisin*. 2. utgave, Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS 2003.
3. Movik E, Linnestad KK, Hagen G, Kornør H, Harboe I, Klemp M. *Biologiske legemidler i behandling av tidlig leddgikt (revmatoid artritt)* Rapport nr 04. Kunnskapssentret 2011.
4. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. *Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration*. *Arthritis and rheumatism* 2000;43(1):22-9.
5. Smolen JS, Aletaha D. *Challenges of predicting treatment response in patients with rheumatoid arthritis*. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2005;1(2):62-3.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis and rheumatism* 2010;62(9):2569-81.
7. Kvein TK. *Forskningsprosjekt - Veldig tidlig artritt klinikk (NOR-VEAC)*. Tilgjengelig på: [https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/prosjekterirek/prosjektregister/prosjekt?p\\_document\\_id=72673&p\\_parent\\_id=73774&\\_ikbLanguageCode=n](https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/prosjekterirek/prosjektregister/prosjekt?p_document_id=72673&p_parent_id=73774&_ikbLanguageCode=n) (lest 08.03.2014).
8. Kornør H, Burger E, Harboe I, Klemp M. *Biologiske legemidler i behandling av tidlig revmatoid artritt (leddgikt)* Rapport nr 09. Kunnskapssentret 2010.
9. Conaghan PG. *Predicting outcomes in rheumatoid arthritis*. *Clinical Rheumatology* 2011;30(1)41-7.
10. Maciocia, G. *The Foundations of Chinese Medicine*. 2. utgave, London: Churchill Livingstone Elsevier 2005.
11. Vangermeersch L, Pei-Lin S. *Bi-syndromed or Rheumatic Disorders Treated by Traditional Chinese Medicine*. Belgia: SATAS 1994.
12. ICSU committee on Freedom and Responsibility in the conduct of Science (CFRS), *Statement on publication practices and indices and the role of peer review in research assessment*. Tilgjengelig på: <http://www.icsu.org/publications/cfrs-statements/publication-practices-peer-review/statement-publication-practices-and-indices-and-the-role-of-peer-review-in-research-assessment-july-2008> (lest 08.04.2014)
13. Dalland, O. *Metode og oppgaveskriving for studenter*. 4. utgave, Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS 2007.
14. *Development of Chinese good clinical practices (GCP)*. WHO Drug Information 16(2) 2002. Tilgjengelig på: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4950e/3.html> (lest 08.04.2014)
15. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. World Medical Association. Tilgjengelig på: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (lest 08.04.2014)

16. Flaws B, Sionneau P. *The treatment of Modern Western Medical Diseases with Chinese Medicine*. 2. utgave, Boulder: Blue Poppy Press 2005.
17. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. *Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis*. Current opinion in Rheumatology 2009;21(3):279-83
18. Nikolaisen C, Besada E, Nossent JC. *Nye kriterier for revmatoid artritt*. Tidsskrift for Den norske legeförening 2012;2:175-7.
19. Maciocia, G. *The Channels of Acupuncture, Clinical Use of the Secondary Channels and Eight Extraordinary Vessels*. London: Churchill Livingstone Elsevier 2006.
20. Maciocia, G. *The Practice of Chinese Medicine. The Treatment of Diseases with Acupuncture and Chinese Herbs*. 2. utgave, London: Churchill Livingstone Elsevier 2008.
21. Heyerdahl O, Lystad N. *Lærebok i akupunktur*. 3. utgave. Oslo: Universitetsforlaget 2013.
22. Lu C, Zha Q, Chang A, He Y, Lu A. *Pattern differentiation in Traditional Chinese Medicine Can Help Define Specific Indications for Biomedical Therapy in the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2009; 15(9):1021-5.
23. He Y, Lu A, Zha Y, Yan X, Song Y, Zeng S, et al. *Correlations between symptoms as assessed in traditional chinese medicine (TCM) and ACR20 efficacy response: a comparison study in 396 patients with rheumatoid arthritis treated with TCM or Western medicine*. Journal of Clinical Rheumatology 2007;13(6):317-21.
24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. Et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis and rheumatism 1988;31(3):315-24.
25. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. *ACR Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis*. Arthritis & Rheumatism 1995 ;38(6):727-35
26. Wietmarschen H, Dai W, Kooij A, Reijmers T, Schroën Y, Wang M, et al. *Characterization of Rheumatoid Arthritis Subtypes Using Symptom Profiles, Clinical Chemistry and Metabolomics Measurements*. PLOS ONE 2012;7(9):e44331.
27. Wietmarschen H, Reijmers TH, Kooij AJ, Schroën, Wei H, Hankemeier T, et al. *Sub-Typing of Rheumatic Diseases Based on a Systems Diagnosis Questionnaire*. PLOS ONE 2011;6(9): e24846
28. Lu C, Xiao C, Chen G, Jiang M, Zha Q, Yan X. et al. *Cold and heat pattern of rheumatoid arthritis in traditional Chinese medicine: distinct molecular signatures indentified by microarray expression profiles in CD4-positive T cell*. Rheumatology International 2012;32:61–68

## Vedlegg 1

**Tabell 1 Klassifikasjonskriterier for tidlig revmatoid artritt fra 2010 (6, 7). Forutsetning for bruk av kriteriene er funn av minst ett ledd med synovitt som ikke kan forklares med annen sykdom. Poengsum fra A til D legges sammen. Ved poengsum  $\geq 6$  har pasienten revmatoid artritt**

	<b>Poeng</b>
<b>A Ledd med synovitt</b>	
1 stort ledd	0
2 – 10 store ledd	1
1 – 3 små ledd (med eller uten involverte store ledd)	2
4 – 10 små ledd (med eller uten involverte store ledd)	3
> 10 ledd (minst ett lite ledd)	5
<b>B Serologiske prøver (minst ett testresultat er nødvendig)</b>	
Negativ revmatoid faktor og negativt anti-citrullinert peptid-antistoff	0
Revmatoid faktor eller anti-citrullinert peptid-antistoff forhøyet mellom én og tre ganger øvre normalverdi	2
Revmatoid faktor eller anti-citrullinert peptid-antistoff forhøyet mer enn tre ganger øvre normalverdi	3
<b>C Akutfasereaktanter (minst ett testresultat er nødvendig)</b>	
Normal senkningsreaksjon og normalt C-reaktivt protein	0
Forhøyet senkningsreaksjon eller forhøyet C-reaktivt protein	1
<b>D Varighet av symptomer</b>	
< 6 uker	0
$\geq 6$ uker	1

Store ledd: skulder, albue, hofter, kne og ankel

Små ledd: MCP-, PIP-, 2. – 5. MTP-ledd, IP-ledd i tommer og håndledd. Ledd med synovitt som ikke nevnes spesielt, for eksempel temporomandibular-, akromioklavikulær- og sternoklavikulærledd, kan inkluderes som små ledd

Alle DIP-, 1. CMC- og 1. MTP-ledd ekskluderes ettersom synovitt her kan knyttes til psoriasisartritt, artrose og urinsyregikt



## Vedlegg 2

### Questionnaire diagnosis of Rheumatoid Arthritis patients

Patient Nr: \_\_\_\_\_

This questionnaire is meant to be filled in under the supervision of your caretaker. Please answer all the questions. When an answer is not possible, please note this as well. All information will be handled with care and treated with respect.

The questions often require an estimation of the Severity and Frequency of the symptoms. Select a number between 1 and 7 for this, 1 meaning never or not and 7 meaning very severe or very often.

1. Breathing	Answer
Do you experience shortness of breath?  - Does this occur suddenly?	Severity (1-7): Frequency (1-7): yes/no
Do you experience dryness of the mouth?	Severity (1-7): Frequency (1-7):
Do you experience dryness of the throat frequently?  - Is this dryness located in the upper throat?	Frequency (1-7): yes/no
Do you cough with expectoration of phlegm?  - How much phlegm?  - How sticky is the phlegm?  - How colored is the phlegm?	Frequency (1-7): Amount (1-7): Severity (1-7): Severity (1-7):

2. Digestion	Answer
Does your lower abdomen feel tender or very sensitive?  - Is this feeling aggravated by pressure?	Severity (1-7): yes/no
Does your abdomen feel swollen or distended?	Severity (1-7):
Do you have a feeling of fullness in your abdomen?	Severity (1-7):
Do you have diarrhea?  - Is the diarrhea smelly?	Frequency (1-7): Yes/No:
Do you have loose stools?	Severity (1-7):

<b>3. Climate</b>	<b>Answer</b>
Do you feel cold? - Is this cold located especially in the feet or lower limbs?	Severity (1-7): yes/no
Do you experience thirst?	Severity (1-7): Frequency (1-7):
Do you experience chills?	Severity (1-7): Frequency (1-7):
Do you feel warm?	Severity (1-7):
Do you experience fever occasionally? - Is the fever accompanied by slight chills sometimes?	Frequency (1-7): yes/no
Do you dislike heat?	Severity (1-7):
Do you dislike cold?	Severity (1-7):
Do you experience spontaneous sweating or sweating at the lightest exertion?	Severity (1-7): Frequency (1-7):
Is there a preference for cold drinks?	Severity (1-7):
Is there a preference for warm drinks?	Severity (1-7):
Is there a preference for cold food?	Severity (1-7):
Is there a preference for warm food?	Severity (1-7):

<b>4. Quality of the symptoms</b>	<b>Answer</b>
Do the affected parts of your body feel heavy?	Severity (1-7):
Does your skin feel numb and cold?	Severity (1-7):
Do you feel stiffness in your joints?	Severity (1-7):
Do you have swollen joints?	Severity (1-7):
Is the joint red?	Severity (1-7):
Is the joint warm?	Severity (1-7):
Do you have swellings in your body?	Severity (1-7):
Do your four limbs feel weak?	Severity (1-7):
Do your tendons feel weak?	Severity (1-7):

<b>5. Pain</b>	<b>Answer</b>
----------------	---------------

Do you experience pain?	Severity (1-7):
What kind of pain do you experience?	soreness, stabbing, sharp, deep, heavy, dull, tingling feeling
Does the pain aggravate with foggy, humid weather?	Severity (1-7):
Does the pain aggravate at night?	Severity (1-7):
Does the pain aggravate by coldness and cold weather?	Severity (1-7):
Is the pain accompanied with redness and swelling?	yes/no
Does the pain improve by warmth and movement?	Severity (1-7):

I declare to have filled in this questionnaire truthfully.

Signature patient:
--------------------

Signature caretaker:
----------------------