

Acupuntura en el dolor

Diferencias de sexo y género en el dolor: ¿responden las mujeres a la acupuntura mejor que los hombres?

Iréne Lund^a, Thomas Lundeborg^b

^aIréne Lund, RPT PhD, Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, SE-171 77 Estocolmo, Suecia

^bThomas Lundeborg, MD PhD Rehabilitationmedicine University Clinic Stockholm, Estocolmo Danderyds Hospital AB, SE-182 88 Estocolmo, Suecia

Resumen

El dolor es una experiencia personal multidimensional y subjetiva condicionada por una serie de factores de distinto origen, como el biológico y el sociocultural. En las mujeres, en comparación con los hombres, los estímulos experimentales dolorosos se distinguen generalmente por presentar una mayor intensidad. El dolor clínico registrado en las mujeres es a menudo de mayor intensidad y frecuencia, de duración más prolongada y se presenta en un número superior de regiones corporales que en los hombres. Las mujeres

están más representadas en una serie de patologías dolorosas tales como la fibromialgia, la disfunción temporomandibular, la migraña, la artritis reumatoide y el síndrome de intestino irritable. Aún no se han aclarado los mecanismos que subyacen a estas diferencias, pero podrían participar distintos factores, desde los biológicos a los psicosociales. En cuanto a los factores biológicos, se han relacionado tanto las diferencias cuantitativas como cualitativas de los sistemas endógenos de inhibición del dolor, así como la influencia de las hormonas gonadales. También

pueden contribuir factores psicosociales, como la creencia en los roles sexuales, las estrategias de afrontamiento del dolor y las expectativas relacionadas con el mismo. Tomando en su conjunto los hallazgos que acabamos de mencionar, parecen indicar que los aspectos de género deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar y evaluar los efectos de los tratamientos de acupuntura.

Palabras clave:

acupuntura, electroacupuntura, diferencias de género, dolor, umbral del dolor, diferencias de sexo.

Sex and gender differences in pain – do women respond better to acupuncture than men?

Abstract

Pain is a personal subjective multidimensional experience influenced by a number of factors with different origin like biological and socio-cultural. In women, painful experimental stimuli are generally reported to have a greater intensity in comparison with men. Clinical pain is often reported with higher severity and frequency, longer duration, and present in a greater number of body regions in women as compared to men. Women are also more fre-

quently represented in a number of pain conditions such as fibromyalgia, temporo mandibular dysfunction, migraine, rheumatoid arthritis and irritable bowel syndrome. The mechanisms underlying these differences are still unclear but factors ranging from biological to psychosocial could all contribute. Relating to the biological factors, quantitative as well as qualitative differences in the endogenous pain inhibitory systems as well as the influence of gonadal hormones have been impli-

cated. Psycho-social factors like sex role beliefs, pain coping strategies, and pain related expectancies may also contribute. Taken together the above findings suggest that gender aspects should be taken into consideration when designing and assessing the effects of acupuncture treatments.

Key words:

Acupuncture, electro-acupuncture, gender differences, pain, pain threshold, sex differences

Introducción

El dolor percibido por grupos de individuos con distintas patologías no es comparable. También existen diferencias entre individuos con el mismo diagnóstico, pudiendo depender de su género. Estas diferencias entre mujeres y hombres pueden atribuirse a una interacción compleja de aspectos biológicos, socioculturales y psicológicos.

Antes, las mujeres eran excluidas generalmente de los estudios clínicos y experimentales posiblemente debido a la variabilidad adicional que introduce su ciclo menstrual. No obstante, los estudios científicos básicos siguen utilizando casi exclusivamente roedores macho como sujetos de investigación¹. Este sesgo de género influye sobre los resultados de las investigaciones y podría llevar a formular generalizaciones cuestionables e inapropiadas de los resultados experimentales cuando se utilizan los machos como norma². Esta opinión la respaldan los resultados encontrados en pacientes que padecen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio, en el cual es más probable que las mujeres refieran disnea, náuseas, vómitos, dolor de espalda, dolor mandibular, dolor en la nuca, tos y fatiga; pero es menos probable que refieran dolor torácico y sudoración en comparación con los hombres³. Por lo tanto, el debate sobre las estrategias óptimas del tratamiento de mujeres con enfermedades cardiovasculares sigue abierto⁴.

Diferencias

En una revisión reciente realizada por Cahill⁵ sobre las diferencias de sexo en neurociencia (aspectos biológicos) se expuso que el hipocampo es de mayor tamaño en la mujer que en el hombre y que la afinidad por los receptores de glucocorticoi-

des en mujeres es la mitad que en hombres. Además, algunas zonas cerebrales como la amígdala y la corteza prefrontal se activan de forma diferente en las mujeres que en los hombres. Se ha evidenciado que las mujeres son más sensibles emocionalmente que los hombres, probablemente por el mayor solapamiento de las regiones cerebrales activadas, lo que puede redundar en una memoria persistente⁶. Las diferencias asociadas al sexo en cuanto a las respuestas al estrés también han sido documentadas con respecto al gasto cardíaco⁷, a la sensibilidad adrenérgica⁸, a la liberación de cortisol⁹ y a la percepción del dolor¹⁰.

El dolor en hombres y mujeres

Varios estudios epidemiológicos han mostrado que la prevalencia así como la carga del dolor es más común en las mujeres¹¹. Por ejemplo, cuando se les preguntó a hombres y mujeres sobre el dolor que padecían se observó que algunos factores asociados con las patologías dolorosas estaban distribuidos de forma desigual entre los géneros¹². La educación y el desempleo fueron factores importantes únicamente entre los hombres, mientras que las dificultades económicas, el trabajo a media jornada y estar casadas fueron factores asociados al dolor entre las mujeres. Isacson y Bingefors¹³ también señalaron que los analgésicos fueron utilizados más frecuentemente por las mujeres, y que las mujeres más jóvenes hacían uso de los mismos con más frecuencia que las mujeres de más edad.

Al estudiar la respuesta de hombres y mujeres a un estímulo doloroso experimental, se encontró que las mujeres manifestaban dolor generalmente a una intensidad de estimulación inferior y con una tolerancia más reducida al dolor

en comparación con los hombres, si bien dependía en parte del tipo de estímulo utilizado^{14,15}. El mismo patrón ha sido descrito en estudios realizados con roedores, en los que las hembras muestran una mayor sensibilidad a una gama de estímulos nocivos así como un mayor grado de respuesta en modelos nociceptivos experimentales que las ratas de sexo masculino¹⁶. Las mujeres normalmente refieren un dolor clínico de mayor intensidad y frecuencia, de duración más prolongada y presente en un número más elevado de zonas corporales en comparación con los hombres. Además, las mujeres están más representadas en una serie de patologías dolorosas tales como la fibromialgia, la disfunción temporomandibular, la migraña, la artritis reumatoide y el síndrome de intestino irritable¹⁴.

Los mecanismos que subyacen a estas diferencias son complejos y se piensa que están influenciados por factores que interactúan entre sí —tales como factores biológicos (genéticos, hormonas gonadales, diferencias en la función de inhibición del dolor endógeno), psicológicos (ansiedad, depresión, factores cognitivos y del comportamiento) y psicosociales (edad, etnicidad, historia familiar, roles de los géneros)—, y que todos ellos contribuyen a generar una percepción distinta del dolor¹⁴.

Aspectos biológicos

El dolor persistente y repetido produce una mayor prevalencia de fenómenos «hiper» como la hiperalgesia y la alodinia. Como las mujeres están expuestas a lo largo de su vida a sucesos repetidos de dolor visceral como la menstruación y el parto, es probable que las mujeres posean un sistema del dolor sensibilizado. Las mujeres muestran una suma temporal de dolor térmico su-

perior a la de los hombres, lo que probablemente se deba a una sensibilización aumentada de las neuronas nociceptivas espinales en la mujer como respuesta a una estimulación nociva repetitiva¹⁵. Además, las mujeres en comparación con los hombres poseen un número superior de receptores del dolor en el sistema nervioso central, concretamente de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Curiosamente, las hormonas gonadales femeninas pueden activar estos receptores de NMDA¹⁷. Los estudios anteriores^{17,18,19} también apoyan el hecho de que las hormonas gonadales puedan influir sobre el dolor percibido. En el año 2004, Craft y sus colaboradores demostraron que la hormona «masculina» testosterona posee una acción antinociceptiva, mientras que la hormona «femenina» estrógeno la tiene pronociceptiva²⁰.

Además, la inflamación y las enfermedades inflamatorias son sexualmente dimórficas, si bien las causas subyacentes apenas se comprenden. Se ha sugerido que existen diferencias entre los sexos en la respuesta a los procesos inflamatorios, como la extravasación de plasma, la adhesión leucocitaria y la hiperalgesia inflamatoria; y que estas diferencias se pueden atribuir a las hormonas sexuales y a su modulación de los circuitos neuroendocrino inmunológicos¹⁶. Esto también ha sido corroborado por los recientes hallazgos de que la activación de los alfa₂ adrenoreceptores produce una modulación de la nocicepción específica del sexo y dependiente de los estrógenos en la zona del trigémino en ratas²¹, sugiriendo que una inhibición mediada por los alfa₂ adrenoreceptores podría constituir uno de los factores responsables de esta mayor prevalencia de los síndromes dolorosos en las hembras.

Las diferencias en el dolor percibido por hombres y mujeres tam-

bién podrían estar relacionadas con diferencias genéticas. Se ha evidenciado recientemente que el gen receptor de la melanocortina-1 (MC1R) interviene en la analgesia específica de género, ya que las mujeres con dos variantes alélicas MC1R mostraban una analgesia significativamente superior del opioide k, pentazocina²².

Otro ejemplo de las diferencias existentes ha sido presentado por Naliboff y sus colaboradores (2003)²³, los cuales observaron que los pacientes masculinos y femeninos con síndrome de intestino irritable (IBS) difieren en cuanto a la activación de las redes cerebrales en respuesta a los estímulos viscerales aversivos anticipados. Posiblemente esta diferencia en el IBS se pueda atribuir al efecto que ejercen las hormonas gonadales sobre la motilidad gastrointestinal y el procesamiento sensorial²⁴.

Influencia de las emociones, expectativas, normas de género y género del experimentador sobre el dolor percibido

Los aspectos socioculturales, inclusive el género, pueden influir sobre el dolor percibido. Las diferencias de género en el procesamiento de las emociones pueden explicar por qué las mujeres son más sensibles a las amenazas negativas, mientras que los hombres responden a los estímulos placenteros positivos²⁵. Asimismo, las expectativas al exponerse al dolor por primera vez pueden desempeñar un papel decisivo, como ha sido elegantemente demostrado por un estudio que pedía a los sujetos participantes que introdujeran la mano en agua helada. Antes de recibir las instrucciones, las mujeres mostraban tiempos de tolerancia más cortos y tasas de dolor superiores a las de los hombres. Cuando se les proporcionaban expectativas de tolerancia específica de su género, hombres y mujeres

no se diferenciaban en su tolerancia al dolor, umbral del dolor ni en las tasas de dolor²⁶.

Los estereotipos de los roles de género de las normas sociales también pueden alimentar las diferencias en cuanto al dolor (esto es, el hombre ideal es masculino y tolera más dolor; la mujer ideal es femenina y tolera menos dolor). Como se esperaba, los hombres muy identificados con su rol («al estereotipo de hombre heroico no le molesta el dolor» y «el hombre heroico ignora el dolor») mostraron una tolerancia al dolor significativamente mayor que las mujeres muy identificadas con su rol («el estereotipo de mujer ideal es femenina y tolera menos el dolor»). Entre los hombres y mujeres poco identificados con sus roles no se apreciaron diferencias²⁷.

Curiosamente, se ha observado que la interacción entre terapeuta y paciente también está influenciada por el género. Los hombres que fueron examinados por una mujer manifestaron sentir menos dolor que cuando el examen era llevado a cabo por un hombre. Por otra parte, las mujeres no se mostraron tan sensibles como los hombres con respecto al género al referir el dolor²⁸. Los efectos del género del examinador en la evaluación de los umbrales del dolor siguieron esta misma pauta²⁹.

Activación de los sistemas endógenos de inhibición del dolor

Se han descrito sistemas endógenos de modulación del dolor del sistema nervioso central (SNC) tanto con propiedades inhibitorias como facilitadoras^{30,31,32,33}. El control inhibitorio difuso de estímulos nocivos (DNIC) forma parte de este sistema modulador³². Se ha demostrado que este sistema inhibitorio del dolor no funciona correctamente en las mujeres que padecen un síndrome de fibromialgia

(FMS). Posiblemente, las mujeres con FMS no pueden activar suficientemente la función del DNIC y este puede ser uno de los motivos por el cual hay más mujeres que sufren FMS que hombres³⁴.

Se ha sugerido que varios neurotransmisores diferentes como los opioides y las monoaminas desempeñan un papel fundamental en los circuitos inhibidores del SNC^{35,36}. Se ha objetivado que existen diferencias asociadas al sexo en el sistema de opioides³⁷. Los datos demuestran que a niveles igualados de intensidad de dolor, el hombre y la mujer se diferencian en la magnitud y dirección de la respuesta del sistema de opioides en núcleos cerebrales definidos.

En los últimos años se viene prestando cada vez más atención a las diferencias entre machos y hembras en cuanto a las respuestas analgésicas a los opioides³⁸. En general, los roedores macho muestran una respuesta más marcada a los analgésicos opioides que las hembras³⁹, si bien la prueba nociceptiva utilizada y los agonistas de opioides estudiados podrían influir sobre los resultados. En un estudio realizado por Bernal y colaboradores⁴⁰ se sugiere que la diferencia dependiente del sexo se podría explicar a su vez por la diferencia en la densidad de receptores de opioides en la sustancia gris periacueductal del cerebro medio (PAG).

Varios estudios con agonistas administrados tras una cirugía oral han hallado pruebas de diferencias existentes en las respuestas analgésicas. Estos datos indican que los opioides poseen un efecto analgésico en las hembras⁴¹ con características dosis-respuesta⁴².

¿Existen respuestas a la estimulación sensorial dependientes del género?

Con el fin de activar los mecanismos endógenos de inhibición del

dolor se han empleado diferentes modos de estimulación sensorial como la acupuntura^{43,33}. Los sistemas responderán con distinta eficacia dependiendo de la situación y del tipo de enfermedad, pero posiblemente también dependiendo del sexo o género del individuo. La documentación disponible sobre los posibles efectos relacionados con el género en cuanto al alivio del dolor por métodos no farmacológicos, esto es, formas diferentes de estimulación sensorial tales como la acupuntura, la estimulación nerviosa transcutánea (TENS) y la vibración, es escasa.

Los resultados preliminares, determinados utilizando estimulación electrocutánea de la piel de los dedos pulgar e índice de una mano, ponen de manifiesto un efecto de la electroacupuntura de baja frecuencia sobre los umbrales del dolor relacionado con el género. Nuestros hallazgos indican que las mujeres respondieron a nivel de grupo con un aumento de los umbrales del dolor, y no así los hombres. Empleando el mismo diseño con la técnica TENS, la respuesta del umbral del dolor fue semejante, con un incremento sistemático de los umbrales de las mujeres, mientras que los de los hombres no cambiaron a nivel de grupo. A escala individual algunos hombres mostraron un aumento de los umbrales, mientras que otros no, y algunos incluso manifestaron un descenso⁴⁴.

En un análisis de subgrupos de los datos publicados por Naslund y cols. (2002)⁴⁵ acerca del efecto de alivio del dolor de la acupuntura en pacientes con dolor anterior de rodilla no pudimos hallar ninguna diferencia en los efectos del tratamiento entre hombres y mujeres, esto es, la disminución significativa del dolor registrado aparecía en ambos grupos, incluso seis meses después de que concluyeran los tratamientos de acupuntura.

Conclusión

El dolor es una experiencia individual única que muestra una variabilidad en función del sexo y el género. Actualmente no se conocen los mecanismos que subyacen a las diferencias entre hombres y mujeres, si bien son probablemente complejos y comprenden interacciones entre aspectos biológicos, socioculturales y psicológicos. Al valorar las respuestas a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos del dolor deben tomarse en consideración los aspectos del género, puesto que las respuestas a las intervenciones pueden ser distintas. Las recomendaciones de tratamiento deben basarse en estudios que utilicen como norma tanto a hombres como a mujeres.

Referencias bibliográficas

- Mogil JS, Chanda ML. The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain* 2005;117(1-2):1-5.
- Miaskowski C. Gender differences in pain, fatigue, and depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;(32):139-43.
- Chen W, Woods SL, Puntillo KA. Gender differences in symptoms associated with acute myocardial infarction: a review of the research. *Heart Lung* 2005;34(4):240-7.
- Ettinger SM. Myocardial infarction and unstable angina: gender differences in therapy and outcomes. *Curr Womens Health Rep* 2003;3(2):140-8.
- Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(6):477-84.
- Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *PNAS* 2002;99(16):10789-94.
- Girdler SS, Light KC. Hemodynamic stress responses in men and women examined as a function of female menstrual cycle phase. *Int J Psychophysiol* 1994;17(3):233-48.
- Hinojosa-Laborde C, Chapa I, Lange D, Haywood JR. Gender differences in sympathetic nervous system regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26(2):122-6.
- Zimmer C, Basler HD, Vedder H, Lautenbacher S. Sex differences in cortisol response to noxious stress. *Clin J Pain* 2003;19(4):233-9.
- al'Absi M, Petersen KL, Wittmers LE. Adrenocortical and hemodynamic predictors of pain perception in men and women. *Pain* 2002;96(1-2):197-204.
- Holdcroft AJ, Berkley KJ. Sex and gender differences in pain. In: *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (5th ed.), edited by McMahon SB and Koltzenberg M. Edinburgh, UK: Elsevier, 2005, p. 1181-1197.

12. Bingefors K, Isacson D. Epidemiology, comorbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain—a gender perspective. *Eur J Pain*. 2004;8(5):435–50.
13. Isacson D, Bingefors K. Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2002;26:5–15.
14. Fillingim RB. Sex, Gender and Pain. *Progress in pain research and management, vol 17*. IASP press 2000
15. Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S, Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain* 1998;75(1):121–7.
16. Levine JD, Khasar SG, Green PG. Neurogenic inflammation and arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:155–67.
17. Cairns BE. The influence of gender and sex steroids on craniofacial nociception. *Headache* 2007;47(2):319–24.
18. Kuba T, Quinones-Jenab V. The role of female gonadal hormones in behavioral sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. *Brain Res Bull* 2005;66(3):179–88.
19. Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, Stefani R, Ceccarelli I, Bertaccini A, Meriggiola MC. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain* 2007;Mar 20 [Epub ahead of print].
20. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain* 2004;8(5):397–411.
21. Nag S, Mokha SS. Activation of alpha2-adrenoceptors in the trigeminal region produces sex-specific modulation of nociception in the rat. *Neuroscience* 2006;142(4):1255–62.
22. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, Groce MK, Wallace MR, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Stankova M, Mayorov A, Hraby VJ, Grisel JE, Fillingim RB. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(8):4867–72.
23. Naliboff BD, Berman S, Chang L, Derbyshire SW, Suyenobu B, Vogt BA, Mandelkern M, Mayer EA. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 2003;124(7):1738–47.
24. Ouyang A, Wrzoz HF. Contribution of gender to pathophysiology and clinical presentation of IBS: should management be different in women? *Am J Gastroenterol* 2006;101(12 Suppl):S602–9.
25. Rhudy JL, Williams AE. Gender differences in pain: do emotions play a role? *Gender Med* 2005;2(4):208–26.
26. Robinson ME, Gagnon CM, Riley JL, Price DD. Altering Gender Role Expectations: Effects on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings. *J Pain* 2003;4(5):284–8.
27. Pool GJ, Schwegler AF, Theodore BR, Fuchs PN. Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. *Pain* 2007;129(1–2):122–9.
28. Levine FM, De Simone LL. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain* 1991;44(1):69–72.
29. Gijsbers K, Nicholson F. Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter. *Percept Mot Skills* 2005;101(3):803–7.
30. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309–38.
31. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12(2):195–204.
32. Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;40(1–3):29–44.
33. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004; 361(1–3):258–61.
34. Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003; 101(1–2):167–74.
35. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66(6):355–474.
36. Bodnar RJ, Klein GE. Endogenous opiates and behavior: 2004. *Peptides* 2005;26(12): 2629–711.
37. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci* 2002;22(12):5100–7.
38. Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain* 2004;8(5):413–25.
39. Tershner SA, Mitchell JM, Fields HL. Brainstem pain modulating circuitry is sexually dimorphic with respect to mu and kappa opioid receptor function. *Pain* 2000;85(1–2):153–9.
40. Bernal SA, Morgan MM, Craft RM. PAG mu opioid receptor activation underlies sex differences in morphine antinociception. *Behav Brain Res* 2007;177(1):126–33.
41. Gear RW, Gordon NC, Heller PH, Paul S, Miaskowski C, Levine JD. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett* 1996;205(3):207–9.
42. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* 1999;83(2):339–45.
43. Andersson S, Lundeberg T. Acupuncture—from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses* 1995;45(3): 271–81.
44. Lund I, Lundeberg T, Kowalski J, Svensson E. Gender differences in electrical pain threshold responses to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) *Neurosci Lett* 2005;375(2):75–80.
45. Näslund J, Näslund UB, Odenbring S, Lundeberg T. Sensory stimulation (acupuncture) for the treatment of idiopathic anterior knee pain. *J Rehabil Med* 2002;34(5): 231–8.

Correspondencia a:

Irène Lund
Irene.Lund@ki.se