

Rolf G Hallin, universitetslektor, överläkare, institutionen för laboriemedicin, enheten för klinisk neurofysiologi, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm (*rolf.hallin@hs.se*)

Smärta mer smärtsam hos kvinnor

Genusperspektiv eftersatt i forskning om smärtans biologiska mekanismer

Enligt IASP (International Association for the Study of Pain) beskrivs smärta bl a så här: »Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such a damage. Each individual learns the application of the word through experience related to injury in early life« [1]. Smärtupplevelsen är introspektiv till sin karaktär och kopplad till varierande grad av obehag. Det har därför varit nödvändigt att utveckla verbala kategoriskalor och psykofysiska metoder för att bl a med hjälp av dem karakterisera, mäta och jämföra upplevd smärta intra- och interindividuell [2]. Data erhållna med nya bildtekniker har på sistone bidragit till att vissa av smärtupplevelsens centrala korrelerat kunnat kartläggas och beskrivas på ett bättre sätt [3]. Den personliga upplevelsen av en viss stimulation kan därför numera presenteras på ett för allmänheten mera populärt och lättfattligt sätt.

Förhållandet att det tycks råda ett samband mellan kön och smärta har också bidragit till att smärtforskningsområdet fått ökad aktualitet. Insikten är emellertid inte ny om att det föreligger ett sådant samband. Man har framfört åsikten att socio-kulturella förväntningar och systematiska fel (bias) i rapporteringen av smärta skulle bidra till högre frekvens av smärtproblem hos kvinnor. Könsskillnader i smärtekänslighet har emellertid demonstrerats i både djurförsök och experiment genomförda på människor, vilket motsäger ett sådant påstående [4]. Denna artikel syftar inte till att helt täcka detta omfattande område, och det axplock av basala och kliniska studier som refereras behandlar därför inte alla aspekter på ämnet. Vissa viktiga rön, som kanske borde ha berörts, kan därför ha förbigåtts vid sammanställningen av översikten.

Nociceptiv smärta och kön

Den nociceptiva smärtans karaktär skiftar från stickande, skärande, brännande, snabbt övergående till långsam och molande. Nyanserna kan bl a hänföras till hur och varifrån smärtan utlöses. Ett flertal faktorer kan vara av betydelse för den könsbundna smärtupplevelsen [5]: 1. stimuluspecifika faktorer, 2. olikheter i det neurala systemet avseende t ex receptorpopulationer och smärtmodulatorer, 3. könshormonernas inverkan på smärtbanornas funktion och 4. diverse psykologiska faktorer, inklusive könsrollsförhållanden, vilja att rapportera smärta, förekomst av psykiatriska tillstånd m m.

Forskning om stimuluspecifika faktorer har visat varierande resultat. Olikheten i resultaten kan till en del ha berott på den



SAMMANFATTAT

Kvinnor tycks ha lägre smärtröskel och smärttolerans än män vid testning med definierade smärtstimuli. Könsskillnaderna vad gäller centrala smärtsvar och upplevelse i hjärnan har nyligen kunnat visualiseras med modern bildteknik.

Många kroniska smärtsjukdomar är vanligare och/eller aggressivare hos kvinnor än hos män, t ex migrän, smärta vid reumatiska sjukdomar och vissa kardiella smärttillstånd.

Det föreligger könsskillnader i den smärtlindrande effekten av vissa läkemedel, t ex opiatier och NSAID-preparat.

Eftersom kunskapen om detaljerna i de biologiska mekanismer som betingar olikheterna i smärtuttryck mellan könen är bristfällig bör nya forskningsinitiativ uppmuntras. De kan bidra till inhämtande av nya och viktiga rön med genusperspektiv, vilket kan påskynda utvecklingen av bättre och/eller helt nya terapier för bl a patienter med kroniska smärttillstånd.

varierande graden av vävnadsirriterande effekt som de använda smärtretningarna, tryck, hetta och elektricitet, åsamkat [6, 7]. Av dessa visade sig tryck [8, 9] och elektriska metoder [7, 10] ge de mest reproducerbara resultaten. I ett antal studier hade män högre smärtrösklar och toleransnivåer än kvinnor [7-17]. Som kontrast fann man att resultaten var svåra att upprepa när termisk stimulation användes. I dessa studier demonstrerades konsolikheter endast vid smärttoleransmätningarna [7, 11]. I de fall där könsskillnader likväl noterades iakttog man förändringar i samma riktning, dvs att män uppvisar högre rösklar och tolerans, medan kvinnor visar högre smärtskattning av och känslighet för samma smärtretning.

Svårigheten att påvisa könsskillnader vid testning skulle kunna bero på att de test som används är inadekvata och inte tar hänsyn till smärtans komplexa natur [18]. Men diskrepansen i fynden kan också ha berott på att de använda typerna av potentiellt skadande stimulation (tryck, termisk och elektrisk)

aktiverar skilda neurala processer. När en blodtrycksmanschett framkallar smärta ischemiskt anhopas t ex kalium och laktat i vävnaden samt, på grund av vävnadsskada, neuromodulatorer, som prostaglandiner, leukotriener och substans P m fl, vilka alla aktiverar eller ökar känsligheten hos de perifera nociceptiva neuronerna. Vid elektrisk stimulation aktiveras de afferenta fibrerna direkt [19-21] utan samtidig vävnadsskada [10], vilket kan förklara olikheterna mellan resultat erhållna med tryck respektive med elektriska metoder. Samtidig registrering av nervaktivitet i humannerver har därtill visat att tunna sk A-delta-trådar rekryteras vid smärtröskeln, vilket upplevs som en skarp, stickande smärta, medan tunna myeliniserade C-trådar förmedlar en brännande smärta [19], som ofta förknippas med upplevelse av maximalt tolerabel smärta.

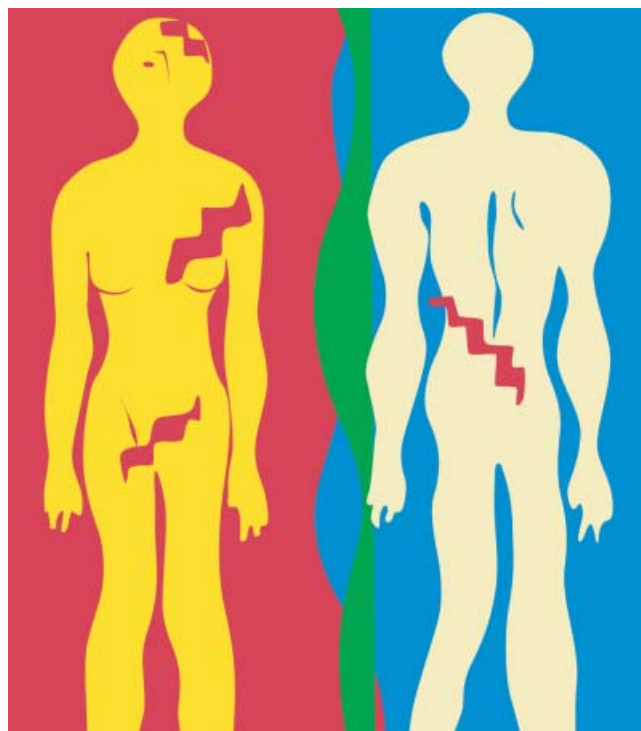
Olikheter i neural apparatur. Kvinnor hade högre smärtekänslighet än män i vissa men inte i andra experiment [7, 22], vilket skulle kunna tala för att den neurala uppsättningen är olika hos kvinnor och män. Några könsskillnader i det perifera neurala nätverket har emellertid inte rapporterats. Nervaktiviteten, som svar på en definierad smärtrötning, moduleras på sin väg till centrala kognitiva strukturer, och könsskillnader i balansen mellan exciterande och inhibitoriska processer som influerar smärtsignalerna skulle kunna föreligga [4, 23].

En teori om att sviktande funktion i descenderande inhibitoriska system kan förklara könsskillnader i smärtprecognition har undersökts i djurstudier [4] med bl a den väl dokumenterade SIA(stress-induced analgesia)-modellen. Enligt den borde ett stressexponerat djur uppvisa reducerad smärtekänslighet på en efterföljande nociceptiv stimulation [24]. I denna modell visade hondjur (gnagare) lägre nivå av SIA än handjur [25-27].

Också neurokemiskt skiljer sig den endogena inducerade analgesin mellan könen. Vid opiatmedierad SIA uppvisar handjur mera uttalad analgesi än hondjur [25]. I icke-opiatmedierade paradigmen kan analgesin medieras av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-receptorer [28]. Som kontrast är det värt att notera att SIA-framkallad analgesi hos hondjur inte påverkas av vare sig naloxon [29] eller NMDA-antagonister [27, 29]. Olikheter i tidsförloppet av SIA [24] och andra skillnader mellan könen har också rapporterats.

Könshormonernas inverkan på smärtbanorna. Förutom reproduktionsförmågan påverkar könshormonerna andra funktioner som kognitiv förmåga, krampbenägenhet och smärtekänslighet [30]. Seyle visade tidigt att injektion av progesteron resulterar i djup anestesi hos råttor [31]. Olikheter i smärtekänslighet under menstruationscykeln har demonstrerats i djurmodeller. Under proöstrus på råttor minskade smärtekänsligheten mätt med »tail-flick-test« jämfört med under diöstrus [32]. Råttorna visade högst smärtröskel vid de högsta blodnivåerna av progesteron.

Studier av könshormonernas effekter på människans smärtprecognition har givit variabla resultat. Möjliga förklaringar kan bl a vara otillförlitliga bestämmningar av menstruationscykelns faser och varierande metodologi i de genomförda experimenten. I en metaanalys sammanfattade man utfallet av ett antal genomförda experiment, där smärta inducerades i olika menstruationscykler och data analyserades kvantitativt. I de flesta av studierna fann man att kvinnor uppvisade den högsta smärtröskeln och högsta smärttoleransen under follikelfasen. För elektriskt inducerad smärta visade sig emellertid den högsta smärtröskeln föreligga under corpus luteum-fasen [33]. Det är intressant att konstatera att höga smärtrösklar hos kvinnor ofta kopplats till follikelfasen, då progesteronnivåerna är låga. Uppenbarligen motsäger dessa



Figur 1. Logotyp för den sannolikt första större konferensen om smärta med genusperspektiv, som sponsrades av bl a National Institutes of Health (NIH). Bilden är hämtad från NIHs webbplats. De röda sicksackmönstren indikerar olikheter i förekomsten av kliniska smärttillstånd hos kvinnor och män. (Reproducerad och modifierad med tillstånd av NIH och konferensens organisationskommitté.)

fynd de ovan beskrivna resultaten från motsvarande studier på råttor [15, 32].

Psykologiska faktorer. Kvinnor förväntas rapportera upplevelse av smärta oftare än män, vilket bl a skulle bero på skillnader i könsrolls beteende vid smärtaupplevelse. Förändring i en autonom indikator på upplevd smärta (pupilldilatation vid smärta [8]) har emellertid visat resultat som antyder att könsskillnader i smärtaupplevelsen tycks föreligga. Därtill förekommer kroniska smärtsyndrom mera frekvent hos kvinnor än hos män (se nedan). Försöksledarens kön skulle enligt vissa forskare vara av betydelse och påverka resultaten vid studier av smärterelaterade problem [34], men detta har avvisats av andra grupper [9, 11]. Kvinnor försöker emellertid stävja smärteproblem på ett mera aggressivt sätt än män, vilket kan bero på att de oftare utnyttjar service från hälsovårdsinrättningar [35, 36]. Förändrad livsuppfattning vid t ex depression och ångest, som oftare ses hos kvinnor, förknippas med ökad smärtaupplevelse, speciellt hos kvinnor [37]. En felreglering av serotoninnivåerna (5-HT) tycks vara för handen vid dessa tillstånd, till vilket skall läggas att fluktuationer i könshormonspeglar förekommer hos kvinnor. Parentetiskt kan nämnas att dessa förändringar också kan påverka 5-HT-aktiviteten hos råttor [38]. Förhållandet att ökad smärta förekommer vid ångest och depression är paradoxalt, eftersom det föreligger brist på 5-HT vid dessa tillstånd. Lika förvånande är att vissa antidepressiva, speciellt 5-HT-upptagshämmare, så framgångsrikt använts för behandling av vissa kroniska smärttillstånd [39]. Detta är ett starkt stöd för tanken att olika typer av smärttillstånd kan ha helt olika patofysiologisk bakgrund.

Kronisk somatogen smärta och kön

Prevalensen av många kroniska smärttillstånd är betydligt

högre hos kvinnor än hos män, och detta gäller från pubertet till menopaus och även bortom denna [40]. Exempel på sådana åkommor är migrän, reumatiska sjukdomar, fibromyalgi och colon irritabile. Hortons huvudvärk är en kronisk, smärtsam åkomma som däremot är vanligare hos män än hos kvinnor. Vissa kliniska smärttillstånd tycks aggraveras av exogent tillförda hormoner. Detta gäller t ex smärttillstånd i temporo-mandibulära strukturer i och runt käkleden [41]. Fluktuationer i den endogena könshormonspegeln kan också påverka smärtans intensitet och omfattning vid t ex fibromyalgi [42], reumatoid artrit [43] och colon irritabile [44].

Visceral smärta och kön

Karakteristiskt för visceral smärta är att den med ett fåtal undantag är den enda förmimelse som förmedlas centralt från inre organ, och den induceras vanligen vid sjukdom i dem. Smärtan är initialt vag och svårlokaliserad. Den förläggs längs kroppens medellinje och åtföljs av autonoma tecken och alarmreaktioner. I senare faser av första eller följande episoder blir symtomen mer väl lokaliserbara och skarpa till sin prägel. När sjukdomsprocessen sprider sig från det inre organet till bröst- eller bukväggen förläggs smärtan till någon av dessa strukturer, beroende på vilket organ som är påverkat, och de emotionella och autonoma smärtskomponenterna klingar av. Det smärtande området ligger mer eller mindre avlägset från det engagerade organet. I detta stadium kan den sk refererade smärtan också åtföljas av yttlig eller djup hyperalgesi (ökad smärtskänslighet) inom den somatiska struktur till vilken smärtan hänförs (hud, subkutis eller muskel). Två typer av smärta kan sålunda förekomma i detta skede, refererad smärta utan respektive med hyperalgesi. Den sistnämnda åtföljs ofta av kraftig lokal muskelkontraktion [45].

Ingående studier indikerar att den refererade smärtans uttryck beror på att centralt fortleda viscerala och somatiska afferenter i en given dorsalt konvergerar till samma neuron på spinal och supraspinal nivå. Meddelanden från ett påverkat inre organ skulle sålunda tolkas av högre centra som härrörande från den somatiska struktur som engagerats på grund av att minnesfragment från tidigare upplevelser av somatogen smärta inom denna region sedan tidigare finns lagrade i centrala kognitiva nätverk [46].

Refererad smärta med hyperalgesi, som är vanligast vid påverkan av viscera, är svårare att förklara tillfredsställande. Centrala skeenden kan kanske bidra till hyperalgesin [47]. Andra mekanismer medierade via och underhållna av olika reflexbågar skulle därtill kunna vara involverade. Dessas afferenta grenar skulle härröra från viscera, och efferenta fibrer skulle kunna utgöras av sympatiskt och/eller somatiskt utflöde till den perifera area till vilken smärtsensationen projiceras. Sådant utflöde skulle sekundärt, reflexogent, kunna initiera nociceptoröverkänslighet inom detta område, vilket i sin tur skulle framkalla hyperalgesin. Experimentella evidens som stöd för denna teori är för närvarande fåtaliga. Teorin kan emellertid inte avfärdas, speciellt inte i ljuset av att både trofiska förändringar och hyperalgesi ibland kan uppträda inom den zon till vilken den refererade smärtan hänförs. Det synes osannolikt att sådana objektiva lokala förändringar skulle vara betingade av centrala processer [45, 47].

Smärta från hjärtat. Bland de många viscerala smärttillstånd som kan drabba människan är den kardiellt betingade smärtan den viktigaste. Det finns därför anledning att i viss detalj beröra smärta i bröstet, angina pectoris. Den mest frekventa orsaken till angina pectoris är sjukdom i koronarkärlen, coronary artery disease (CAD) [48], men andra tillstånd kan också bidra. CAD är den enskilt mest betydande orsaken till död i många västländer. CAD är mycket vanligt hos män, och upp

till 55 års ålder är mortaliteten fyra gånger högre hos män än hos kvinnor. Efter menopausen ökar förekomsten av CAD hos kvinnor [49], för att efter 65-årsåldern vara jämnt fördelad mellan könen [50]. När CAD utvecklas är den mer aggressiv hos kvinnor än hos män. Den har mindre gynnsam prognos och är oavsett behandlingsform, icke-invasiv eller invasiv, svårare att behandla hos kvinnor [51].

Ett flertal faktorer skulle kunna förklara könsskillnaderna vid CAD. Den lägre prevalensen före menopaus tillskrivs vanligen de kvinnliga könshormonernas skyddande effekt mot arterioskleros. Arterioskleros i koronarkärlen förekommer hos 95 procent av patienterna med CAD-relaterad myokardsjukdom. [48]. Ytterligare icke-identifierade mekanismer utöver möjligen kardioprotektiva effekter under den fertila perioden, eftersom denna sjukdom är strikt åldersberoende och inte uppvisar någon abrupt förändring vid menopaus, vilket vore fallet om östrogener spelade en exklusiv roll [50].

Könsolikheter vid smärtlindring

Principerna för de många olika typer av icke-farmakologiska behandlingar som för närvarande erbjuds patienter med smärtproblem berörs inte i denna artikel men behandlas i diverse kirurgiska och medicinska läroböcker. Den eventuella förekomsten av könsolikhet i smärtlindring efter läkemedelsadministration har av många skäl varit svårundersökt. En huvudorsak till detta har varit att jämförande data mellan män och kvinnor vanligen saknats i tidigare genomförda studier av smärtlindrande farmaka. Attityden till problematiken verkar ha svängt, och i nya nationella riktlinjer i många länder fastslår man nu att både kvinnor och män skall användas vid utprovningen av nya farmaka [52]. Policyförändringen har gjort det möjligt att studera nya farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska aspekter på olika läkemedel i ett könsperspektiv.

Ett hundratal smärtlindrande läkemedel har utvecklats. I stor utsträckning är deras eventuella könsolika effekter ofullständigt dokumenterade. Könsolika effekter av opiater är dock välkända och har påvisats på såväl djur som människor. Sålunda visar hanrättor mer uttalad analgesi efter systemisk [53-58] och central, intracerebroventrikulär, administration av μ -opiatagonisten morfin [59, 60] och också mera framträdande smärtlindring efter systemiskt givet alfentanil [58]. Som kontrast har rapporterats att κ -opiater pentazocin, nalbufin och butorfanol inducerar bättre analgetisk effekt hos kvinnor än hos män [61, 62], vilket kan tyda på olika receptorprofiler hos kvinnor och män. Förhållandet att man vid jämförelse av blod- och hjärnkoncentrationerna av opiater mellan könen inte funnit några könsskillnader men likväl noterat könsskillnader i smärtlindring talar för att åtminstone en del av olikheterna kan bero på att kvinnliga och manliga hjärnor skiljer sig åt i morfinkänslighet [58]. Vissa NSAID (non steroidal anti-inflammatory drugs)-preparat tycks också ha olika effekt hos kvinnor och män [10].

Framtiden

Som framgått tyder observationer från ett stort antal olika typer av såväl basala som kliniskt profilerade undersökningar på att det föreligger reella biologiska skillnader mellan kvinnor och män vad gäller många aspekter på smärta och smärtproblematik. Inte minst förhållandet att kroniska smärttillstånd är vanligare hos kvinnor än hos män är frapperande och ett starkt stöd för hypotesen. Ett flertal mekanismer synes vara viktiga för att avgöra hur dessa könsskillnader uttrycks. Individens genetiska uppsättning är sannolikt viktig, och skillnader i CNS-mekanismer tros vara av betydelse. Könshormoner kan också tänkas modulera ett smärtsvar genom att verka på ett eller flera av de system som involveras. Därtill finns olik-

heter i farmakogenetik, farmakodynamik och läkemedelstolerans m m. Trots betydande framsteg inom området är fördjupade studier angelägna, eftersom kunskapen om detaljerna i de mekanismer som styr olikheterna mellan könen i huvudsak är okända. I sammanhanget bör nämnas att också många andra frekvent förekommande sjukdomstillstånd har könsolika manifestationer, t ex ätstörningar, migrän, osteoporos, reumatiska sjukdomar, kranskärlssjukdom och stroke.

Bakgrunden till många folksjukdomar är ofullständigt känd. I ett genusperspektiv är den biologiska forskningen inom folksjukdomarnas område eftersatt. I USA finns sedan 5–10 år vid alla större universitet Women's Health Centers of Excellence, vilka stöds av National Institutes of Health, NIH (Figur 1). Ett första europeiskt steg var att ett centrum för genusmedicin nyligen inrättades vid Karolinska institutet. Om detta centrum långsiktigt kan garanteras adekvata resurser kan nya initiativ uppmuntras som kan bidra till att nya rön med viktiga biologiska genusperspektiv kan erhållas, bl a avseende genesen till och behandlingen av olika kroniska smärt syndrom.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6:249-52.
3. Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain reception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain* 1998;76:223-9.
4. Sternberg W. Animal models of sex differences in pain and analgesia. *J Musculoskeletal Pain* 1998;6:37-40.
5. Berkley KJ. Sex differences in pain [review]. *Behav Brain Sci* 1997;20:371-80.
6. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998;74:181-7.
7. Lautenbacher S, Rollman GB. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain* 1993;53:255-64.
11. Feine JS, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH. Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain* 1991;44:255-62.
14. Fillingim RB, Maddux V, Shackelford JA. Sex differences in heat pain thresholds as a function of assessment method and rate of rise. *Somatosens Mot Res* 1999;16:57-62.
15. Kayser V, Berkley KJ, Keita H, Gautron M, Guilbaud G. Estrous and sex variations in vocalization thresholds to hindpaw and tail pressure stimulation in the rat. *Brain Res* 1996;742:352-4.
18. Sternberg WF. Sex differences in descending pain modulatory pathways may clarify sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20:466-7.
19. Hallin RG, Torebjörk HE. Electrically induced A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp Brain Res* 1973;16:309-20.
24. Aloisi AM, Ceccarelli I, Lupo C. Behavioural and hormonal effects of restraint stress and formalin test in male and female rats. *Brain Res Bull* 1998;47:57-62.
28. Mogil JS, Sternberg WF, Kest B, Marek P, Liebeskind JC. Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. *Pain* 1993;53:17-25.
31. Selye H. Anesthetic effect of steroid hormones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941;46:116-21.
39. McQuay HJ, Tramér M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27.
42. Østensen M, Rugelsjøn A, Wigert SH. The effect of reproductive events and alterations of sex hormone levels on the symptoms of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1997;26:355-60.
45. Procacci P, Zoppi M, Maresca M. Clinical approach to visceral sensation. In: Cervero F, Morrison JF, editors. *Visceral sensation*. *Prog Brain Res*, vol 67. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 21-28.
49. Roger VV, Jacobsen SJ, Weston SA, Gabriel SE. Sex differences in the epidemiology and outcomes of heart disease: population based trends. *Lupus* 1999;8:346-50.
50. Murabito JM, Evans JC, Larsson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-55.
57. Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Sex-related differences in morphine's antinociceptive activity: relationship to serum and brain morphine concentrations. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;287:939-44.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Pain more painful in women
Gender perspective neglected in research
on the biological mechanisms of pain

Rolf G Hallin

Läkartidningen 2003;100:3738-41

There are some sex differences in the perception of defined noxious stimuli, with females being more sensitive than males in both rodents and humans. Using imaging techniques gender differences of the brain were recently demonstrated in neurophysiological response and pain perception to heating of the skin. Many chronic pain states are more common and/or aggressive in women than in men, i.e. migraine, pain in rheumatic disease and some cardiac pains. There are also sex differences in the pain relieving effects of certain drugs, i.e. opioids and NSAID:s. Since the details of the mechanisms which govern the biological differences between the sexes in health and disease are largely unknown there is scope for additional studies. It is anticipated that such research will reveal new important gender related data which will elucidate the background to a number of ailments and contribute to the development of better and/or quite new treatments of different patients, e.g. patients with chronic pain syndromes.

Correspondence: Rolf G Hallin, Dept of Laboratory Medicine, Division of Clinical Neurophysiology, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm, Sweden (rolf.hallin@hs.se)