

# Mängden utandade partiklar varierar stort mellan individer

## UTANDADE SMÅ SVÄVANDE DROPPAR KAN SANNOLIKT ORSAKA COVID-19, MEN KUNSKAPEN OM OLIKA SMITTVÄGARS BETYDELSE ÄR BEGRÄNSAD

**Björn Bake**, f.d. adjungerad professor, överläkare, institutionen för medicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
 ● bjorn.bake@gu.se

**Evert Ljungström**, fil.dr, professor emeritus, atmosfärsvetenskap, institutionen för kemi och molekylärbioologi, Göteborgs universitet

**Ann-Charlotte Almstrand**, med.dr, överkemist, sektionschef, Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Anna-Carin Olin**, professor, överläkare, Arbets- och miljömedicin, avdelningen för samhällsmedicin och folkhälsa, institutionen för medicin, Göteborgs universitet

**Utandade droppar** har i ett tiotal år varit fokus för vår forskning, främst med avsikten att identifiera biomarkörer för luftvägssjukdom och skadliga effekter av exponering. Under dessa år har vi lärt oss mycket om karakterisering av den aerosol vi andas ut, vilken kan ha bäring på spridning av sars-cov-2, som orsakar covid-19.

Smittspridningen har praktiskt taget alltid sitt ursprung i att personer med covid-19 andas ut virus. Infektion sker genom inandning av virus eller genom penetration via näsa, ögon och kanske munhåla, men inte genom frisk hud. Hur vanliga olika smittvägar är vet man inte, men omständigheter som antal virus och avstånd mellan individer i en grupp och om individerna befinner sig inomhus eller utomhus påverkar spridningen kraftfullt.

Sars-cov-2 tar sig in i slemhinnans celler med hjälp av ACE-2 (angiotensinkonvertas-2)-receptorn, som finns till exempel i nässlemhinnan men också uttrycks på alveolarepitelceller typ II. Virus tar sig på så sätt in i cellerna med det övergripande målet att föröka sig, vilket så småningom leder till att cellerna dör och virus sprids till omgivningen.

En viktig funktion hos typ II-cellerna är att producera surfaktant, det vill säga en komplex blandning av lipider och proteiner som täcker alveolen och har till uppgift att minska ytspänningen och därigenom hålla alveolerna öppna, men som också har viktiga funktioner i det medfödda immunförsvaret. Hur surfaktantens sammansättning påverkas av sars-cov-2 vet man inte. En trolig händelsekedja vid svårare former av covid-19 är att proteiner läcker in från systemkretsloppet, vilket leder till en surfaktantdysfunktion. Detta leder i sin tur till en ökad tendens till luftvägsavstängning, vilket påverkar sjukdomsförloppet.

### Partiklar i utandningen – ursprung

Vi andas ut en aerosol som förutom gaser även innehåller endogena partiklar av olika storlek. Partiklarna består av en vattenlösning av oorganiska salter och en mängd organiska ämnen, lipider, proteiner och möjligen virus. Utandade partiklar beskrivs emellanåt som droppar eller vätskedroppar, men den rätta fysiska beteckningen är partiklar eftersom de kan avge vattenånga och torka (krympa). Detta sker ofta inomhus då den relativa fuktigheten sjunker i den utandade luften på grund av inblandning av torrare rumsluft. Partiklarna kan även ta upp vattenånga och växa, vilket exempelvis kan ske utomhus då den relativa fuk-

tigheten stiger på grund av en temperatursänkning jämfört med den utandade luften.

Vid till exempel hosta eller nysning slits fragment loss från det vätskeskikt som täcker luftvägarnas insida, det så kallade RTLF (respiratory tract lining fluid), och både mycket stora och små partiklar andas ut. Ursprunget är väsentligen larynx, munhåla och näsa, och vid tal och sång även stämbanden [1, 2]. Dropparna täcker ett brett storleksområde, och även vid vanlig andning produceras partiklar av extremt olika storlekar med diametrar alltifrån 0,01 µm till stora partiklar med flera tiotal µm diameter [3].

Partiklar bildas också under inandning. Det är ett välkänt fenomen att små perifera luftvägar stängs framför allt vid djup utandning, för att öppnas igen vid den påföljande inandningen [4]. Vid luftvägsstängning klibbar luftrörens RTLF-belagda väggar ihop och passagen blockeras. Vid den efterföljande inandningen tvingas de ihopklibbade luftrören isär, och vätskeskiktet bildar en tunn film som brister när radien ökar ytterligare vid fortsatt inandning. Då bildas mycket små partiklar. Partiklarna, som alltså genereras under inandning, följer delvis med luftströmmen ut under den efterföljande utandningen – »delvis«, därför att en okänd bråkdel av de bildade partiklarna deponeras i luftvägarna under utandningen. Dessa små utandade partiklar består alltså av fragment av RTLF från perifera luftvägar. Hur stor del som deponeras

### HUVUDBUDSKAP

- Vi andas ut en aerosol bestående av partiklar i ett kontinuum av storleksfraktioner.
- Stora och små partiklar genereras i övre luftvägar och ökar till exempel vid tal, sång och hosta.
- Små partiklar (< 4 µm) genereras också från perifera luftvägar.
- Små partiklar kan sväva många timmar i rumsluft och kan innehålla sars-cov-2. De kan sannolikt orsaka covid-19 och kan vara en väsentlig smittspridningsmekanism framför allt inomhus.
- Mängden utandade partiklar varierar häpnadsväckande mycket mellan individer – en möjlig orsak till förekomst av »superspridare«.
- Utomhus påverkas smittspridningen också av luftföroreningar och vindhastighet.
- Kunskapsläget är fortfarande begränsat avseende olika smittvägars betydelse.

respektive andas ut påverkas av inandnings- och utandningstid [5]. Vi har framför allt analyserat partiklar som är 0,4–3 µm i diameter [6]. Luftvägsstängning med åtföljande partikelbildning förekommer också vid vanlig lugn andning och ökar med åldern, vid övervikt och lufttrörsjukdomar [7].

En i sammanhanget väsentlig omständighet är att den interindividuella variationen av antal utandade partiklar är mycket stor. I en studie av 126 friska individer var antalet utandade partiklar per andetag ca 25 ggr högre hos den individ som andades ut flest jämfört med den individ som andades ut minst antal, trots ett standardiserat andningsmönster [8]. Den interindividuella spridningen är ännu mycket större vid okontrollerad andning, till exempel vid tal. Orsakerna till den stora interindividuella variationen är i stort oklara, men det förefaller troligt att »superspridare« är individer som andas ut ett högt antal partiklar.

En fraktion av extremt små utandade partiklar (< 0,12 µm i diameter) har påvisats, men bildningsmekanismen är okänd [9]. En möjlig mekanism är ventilation mellan alveoler via små hål i alveolväggarna, så kallade Kohns porer. RTLF som kläder alveolerna täcker också Kohns porer och brister vid ventilation mellan alveoler, varvid mycket små partiklar bildas av alveolärt RTLF.

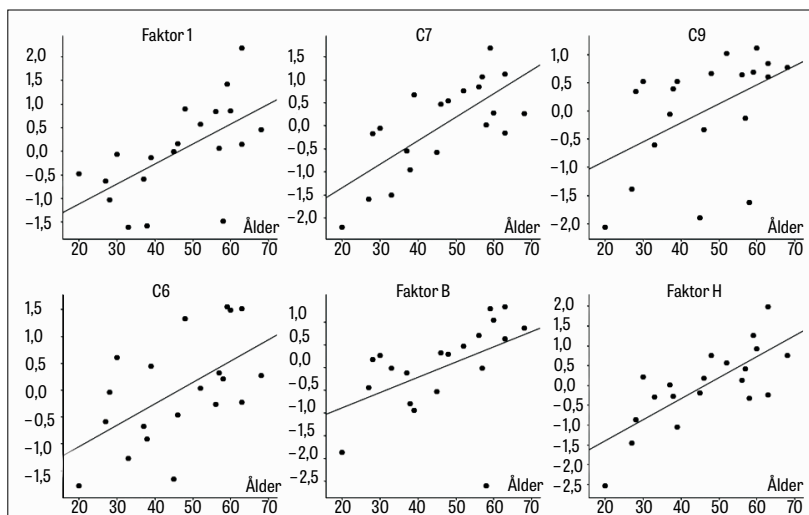
## Insamling och analys av utandade partiklar

Vi har utvecklat en metod och ett instrument (Pexa) för mätning och insamling av utandade partiklar [10]. Metoden maximerar luftvägsstängning och -öppning och därmed mängden utandade partiklar i storleksomfånget 0,4–3,0 µm [6]. Mängden insamlat material är dock extremt liten – vid upprepning av andningsmanövern 10 gånger samlar vi i genomsnitt in 100 ng, det vill säga 10<sup>-7</sup> g. Trots den lilla mängden kan vi i enskilda prov reproducerbart karakterisera innehållet i partiklarna.

I partiklarna har vi identifierat ca 250 olika proteiner [11] och ett 50-tal olika lipider, och det finns tydliga förändringar i sammansättningen till exempel vid astma, KOL och hos rökare [12, 13]. Proteinsammansättningen är otvetydigt associerad med ålder, i Figur 1 exemplifierat av proteiner som har betydelse för aktivering av komplementsystemet. Det finns också tydliga skillnader mellan män och kvinnor [11]. Man kan spekulera över om dessa skillnader kan bidra till att förklara motsvarande skillnader i mottaglighet för sars-cov-2.

## Smittspridning

Hur utandade partiklar beter sig när de lämnar munhålan är till stor del beroende av storleken, som i sin tur är starkt beroende av bildningsmekanismen och hur snabbt vatten kan avdunsta från dropparnas yta. Beroende på den omgivande luftfuktigheten kommer partiklarna att avge eller uppta vatten. Inomhus kan man förvänta att partiklarna efter utandning avger vatten och att de snabbt, helt eller delvis, torkar, varvid diametern minskar avsevärt [14]. Sfäriska (ett rimligt antagande) partiklar med diameter 100, 10, 1 och 0,1 µm och densiteten 1 g/kubikcentimeter (= vatten) faller mot jordytan med hastigheten 25, 0,31, 0,0035 respektive 0,00009 cm/s som resultat av balansen mellan gravitation och luftmotstånd. För en partikel med diametern 100 µm som lämnar en stående



**Figur 1.** Här visas hur ett antal proteiner som är associerade med komplementsystemet förändras med ålder i det vätskeskikt som täcker små luftvägar: faktor 1, komplementfaktor C6, C7 och C9, faktor B och faktor H. Enheten för respektive protein är arbiträr och relaterar till den totala proteinmängden i provet.

infekterad individ i ansiktshöjd tar det mindre än 10 sekunder innan den når golvet. En partikel med diametern 1 µm sedimenterar drygt 12 cm på en timme, och man inser att gravitationen för så små partiklar är betydelselös jämfört med konvektiva luftströmlor orsakade av värmekällor, aktiviteter i rummet, utspädning och ventilation. Partikelns livslängd i svävande tillstånd, och därmed som potentiell smittkälla, kan vara betydande.

Emellertid, om virus är homogent fördelat i droppvätskan, så innehåller en 100 µm stor droppe en miljon gånger fler virus än en 1 µm stor droppe. Men hur många virus som krävs för att bli smittad vet man inte, och inte heller koncentrationen av virus i utandade partiklar.

Två begrepp som ofta används vid diskussion av smittspridning är »droppsmitta«, det vill säga person till person-smitta, och »aerosolsmitta«, det vill säga smittspridning via små fritt svävande luftburna droppar. Därutöver kan smittöverföring ske via manuell kontakt med besmittade föremål följt av överföring via penetration via näsa, ögon och kanske munhåla.

Smittspridning inomhus påverkas av faktorer som ventilationen, personers vistelsetid, koncentration av personer, aktiviteter som sång, högt prat, hosta etc och användning av munskydd och typ av munskydd. Droppsmitta förekommer sällan om avstånd på 2 meter respekteras, men risken ökar med kortare avstånd. Smittspridning via fritt svävande partiklar har nyligen uppmärksammats i flera publicerade studier. I en studie från Uppsala och Linköpings universitetssjukhus samt Karolinska institutet analyserades prov från vårdavdelningars ventilationssystem, och RNA från sars-cov-2 påvisades i flera prov [15]. Man påvisade dock inte infektivitet, men drar den korrekta slutsatsen att luftburen smittspridning måste beaktas för att motverka smitta. I en modell med murin norovirus påvisar forskare från Lund att viabelt virus kan överföras med svävande partiklar, men att infektiviteten avtar drastiskt vid luftburen transport på grund av uttorkning [16]. Dessutom rapporteras att patien-

ter med viral gastroenterit efter framför allt kräkning presenterar små luftburna partiklar, < 0,95 µm stora, med virus-RNA, varav man drar slutsatsen att luftburna partiklar kan vara en viktig smittspridningsmekanism [17]. Slutligen finns en genomgång av relevant litteratur, som refererar till ett stort antal publikationer som styrker betydelsen av smittspridning via fritt svävande partiklar [18].

Vår slutsats är att smittspridning av sars-cov-2 via små fritt svävande partiklar inomhus bör tas på stort allvar och föranleda åtgärder som ökad ventilation, att undvika återcirkulation, begränsning av antal personer per ytenhet, minimerad uppehållstid i publika inomhusmiljöer och att bära munskydd som helst har hög filteringsförmåga. Förekomsten av smittspridning via manuell kontakt med besmittade föremål följt av överföring via penetration via näsa, ögon och kanske munhåla är mycket osannolik, men handtvätt är ju en enkel profylax.

Smittspridning utomhus följer i stort samma regler som smittspridning inomhus, men några ytterligare omständigheter är värda att beakta. En studie fann att förekomst av covid-19 i 55 regionala huvudstäder i Italien var relaterad till bland annat antal dagar med luftföroreningar över gränsvärden, vindhastighet och befolkningstäthet [19]. Den troliga förklaringen till effekten av luftföroreningar ansågs vara deras skadliga påverkan på luftvägarnas slemhinnor, som därigenom blivit mindre motståndskraftiga.

## Munskydd och andningsskydd

Folkhälsomyndigheten rekommenderar i dag användning av CE-märkta engångsmunskydd för att minska smittspridningen av sars-cov-2. Munskydd täcker näsa och mun och minskar spridning av större utandade partiklar när bäraren pratar, hostar eller nyser. Skillnaden mellan munskydd och andningsskydd är att andningsskydd filtrerar mindre partiklar och är designade så att de sluter tätt mot ansiktet. De är således avsedda att skydda användaren från partiklar i omgivningsluften. Andningsskydd delas in i tre säkerhetsklasser, FFP1, FFP2 och FFP3 (filtering facepiece, filtrerande andningsmask), där FFP3 har högst skyddseffekt och ska filtrera minst 99 procent av luft-

burna partiklar. Andningsskydd kan således ge ett gott skydd om det bärs på rätt sätt, medan enkla munskydd endast ger bäraren ett mycket begränsat skydd mot större droppar.

För att andnings- och munskydd ska vara effektiva är den individuella passformen viktig. Det kan exempelvis ske ett betydande läckage vid näsroten, vilket innebär att en stor del av inandad luft inte kommer att filtreras genom skyddet, och likaså kan utandningsluften läcka ut. En annan viktig faktor är typ av material.

Vi har med vårt partikelinstrument mätt koncentrationen av partiklar (0,4–4,6 µm) som passerar genom munskydd i utandad luft när man andas via munnen [opubl data; 2021]. Vi gjorde försöket med två olika typer av material: kirurgiskt munskydd och vanligt bomullstyg. Det material som används i ett vanligt kirurgiskt munskydd var mycket effektivt, 98–99 procent fastnade i munskyddet, medan bomullstyget fångade in uppemot 55 procent av partiklarna jämfört med andning utan munskydd. Det måste dock poängteras att detta försök enbart var en jämförelse mellan material och innebär ett maximalt skydd då all luft tvingades genom munskydden, vilket inte går att jämföra med en verklig situation då det sker läckage av luft runt munskyddet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Samtliga författare innehar aktier i Pexa. Anna-Carin Olin är styrelseledamot i Pexa.

Citera som: *Läkartidningen*. 2021;118:21050

## REFERENSER

- Morawska L, Ristowski ZD, Hargreaves M, et al. Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *J Aerosol Sci*. 2009;40:256–69.
- Chao CYH, Wan MP, Morawska L, et al. Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening. *J Aerosol Sci*. 2009;40:122–33.
- Ljungkvist G, Ullah S, Tinglev Å, et al. Two techniques to sample non-volatiles in breath – exemplified by methadone. *J Breath Res*. 2017;12(1):016011.
- Anthonisen NR, Danielson J, Robertson PC, et al. Airway closure as a function of age. *Respir Physiol*. 1969;8(1):58–65.
- Holmgren H, Gerth E, Ljungström E, et al. Effects of breath holding at low and high lung volumes on amount of exhaled particles. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185(2):228–34.
- Almstrand AC, Bake B, Ljungström E, et al. Effect of airway opening on production of exhaled particles. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(3):584–8.
- Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. Closing volume: a reappraisal (1967–2007). *Eur J Appl Physiol*. 2007;99(6):567–83.
- Bake B, Ljungström E, Claesson A, et al. Exhaled particles after a standardized breathing maneuver. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(4):267–73.
- Holmgren H, Ljungström E, Almstrand AC, et al. Size distribution of exhaled particles in the range from 0.01 to 2.0 µm. *J Aerosol Sci*. 2010;41:439–46.
- Almstrand AC, Ljungström E, Lausmaa J, et al. Airway monitoring by collection and mass spectrometric analysis of exhaled particles. *Anal Chem*. 2009;81(2):662–8.
- Östling J, Van Geest M, Olsson HK, et al. A novel non-invasive method allowing for discovery of pathologically relevant proteins from small airways [preprint]. *Research Square*. 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-78071/v2.
- Almstrand AC, Josefson M, Bredberg A, et al. TOF-SIMS analysis of exhaled particles from patients with asthma and healthy controls. *Eur Respir J*. 2012;39(1):59–66.
- Hussain-Alkhateeb L, Bake B, Holm M, et al. Novel non-invasive particles in exhaled air method to explore the lining fluid of small airways – a European population-based cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e000804.
- Holmgren H, Bake B, Olin AC, et al. Relation between humidity and size of exhaled particles. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011;24(5):253–60.
- Nissen K, Krambrich J, Akaberi D, et al. Long-distance airborne dispersal of SARS-CoV-2 in COVID-19 wards. *Sci Rep*. 2020;10(1):19589.
- Alsvéd M, Widell A, Dahlin H, et al. Aerosolization and recovery of viable murine norovirus in an experimental setup. *Sci Rep*. 2020;10(1):15941.
- Alsvéd M, Fraenkel CJ, Bohgard M, et al. Sources of airborne norovirus in hospital outbreaks. *Clin Infect Dis*. 2020;70(10):2023–8.
- Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. *Environ Int*. 2020;139:105730.
- Coccia M. Factors determining the diffusion of COVID-19 and suggested strategy to prevent future accelerated viral infectivity similar to COVID. *Sci Total Environ*. 2020;729:138474.

## SUMMARY

### Exhaled droplets and Covid-19

Exhaled droplets are composed of water, salts and organic material and the physical designation is particles. These particles vary in size from 0.01  $\mu\text{m}$  to very large, e.g. produced during coughing. The respiratory tract lining fluid (RTLFL) is the main source of the particles. Large and small exhaled particles are produced in central airways, vocal cords and mouth whereas small particles ( $<$  about 5  $\mu\text{m}$ ) are produced also in small airways, generated during inspiration by the airway closure/opening mechanism. These particles are composed mainly of surfactant. Exhaled small particles may carry virus and cause airborne transmission and infection, which may be an important transmission route indoors. Ventilation, concentration of people, activities and face mask occurrence influence the risk of infection. Outdoor transmission is in addition influenced by outdoor pollution and wind speed.