

EXPÉRIENCES POUR DÉTERMINER LE MODE DE PROPAGATION DE LA GRIPPE

MILTON J. ROSENAU, M.D.

BOSTON

Les expériences décrites ici ont été réalisées sur une île du port de Boston, sur des volontaires de la Marine. Les travaux ont été menés par un groupe d'officiers détachés à cet effet, de l'U. S. Navy et de l'U.S. Public Health Service, composé du Dr G. W. McCoy, directeur de l'Hygienic Bibliothèque, Dr Joseph Goldberger, Dr Leake et Dr. Lake, tous du Service de Santé Publique des États-Unis ; et coopérant avec ces médecins était un groupe également désigné à cet effet par la marine américaine, composé du Dr J. J. Keegan, du Dr. De Wayne Richey et moi-même.

Les travaux eux-mêmes ont été menés à l'île Gallops, qui est la station de quarantaine du port de Boston, et qui est particulièrement bien adaptée pour des opérations de ce genre. Très pratique pour l'isolement et l'observation des malades et pour l'entretien des nombreux bénévoles et personnels nécessaires pour s'occuper d'eux.

Les volontaires étaient tous dans un âge où on est le plus exposé (?), la plupart avaient entre 18 et 25 ans, seuls quelques-uns avaient environ 30 ans ; et tous étaient en bonne condition physique. Aucun de ces volontaires, au nombre de 100 en tout, n'avait la « grippe » ; c'est-à-dire que selon les meilleurs renseignements que nous ayons pu obtenir, ils n'ont signalé aucune poussée de fièvre d'aucune nature pendant l'hiver, sauf quelques-uns qui ont été délibérément sélectionnés parce qu'ils avaient montré des signes typiques de la grippe, afin d'étudier le problème de l'immunité et à des fins de contrôle.

Nous avons donc procédé plutôt prudemment au début en administrant une culture pure de bacille de la grippe, le bacille de Pfeiffer, en quantité assez modérée, dans les narines de quelques-uns de ces volontaires. Je reviendrai plus tard sur ces premières expériences et je passerai tout de suite à ce que je pourrais appeler notre expérience n° 1:

EXPÉRIENCES À GALLOPS ISLAND

Comme les essais préliminaires se sont révélés négatifs, nous sommes devenus plus audacieux, et nous avons sélectionné dix-neuf de nos volontaires et donné à chacun d'eux une très grande quantité d'un mélange de treize souches différentes du bacille de Pfeiffer, certaines d'entre elles obtenues récemment à partir d'autopsies de poumons; d'autres étaient des sous-cultures d'âge variable, et chacune des treize souches avait bien sûr une histoire différente. ... Nous avons pulvérisé ce mélange avec un atomiseur dans le nez et dans les yeux des volontaires, puis dans leur gorge pendant qu'ils aspiraient. Nous avons utilisé quelques milliards de ces bacilles selon nos estimations sur chacun des volontaires, mais aucun d'eux n'est tombé malade.

Puis nous avons procédé au transfert de virus obtenus sur des malades de la grippe; c'est-à-dire que

nous avons collecté des sécrétions des muqueuses de la bouche, du nez, de la gorge et des bronches de malades et les avons transférées à nos bénévoles. Nous avons toujours obtenu ces matières de la même manière : Le malade avec de la fièvre, au lit, a une sorte de grand plateau peu profond devant lui ou elle. Nous lavons une de ses narines avec une solution saline stérile, en utilisant peut-être 5 cm³, qu'on laisse s'écouler sur ce plateau, puis il souffle vigoureusement avec sa narine sur le plateau. On fait la même chose avec l'autre narine. Puis le malade se gargarise avec une partie de la solution. On obtient ensuite du mucus bronchique par la toux, puis nous écouvillons les muqueuses de chaque narine ainsi que les muqueuses de la gorge. Nous plaçons ces écouvillons avec les matières prélevées dans une bouteille avec des billes de verre, et ajoutons toutes les matières recueillies sur le plateau. Et c'est celà que nous transférons à nos bénévoles. Dans cette expérience particulière pour laquelle nous avons utilisé dix volontaires, chacun d'eux a reçu une quantité relativement faible de la mixture, environ 1 cm³, pulvérisé dans chaque narine et dans la gorge, en inspirant, et sur l'œil. Aucun d'eux n'est tombé malade. Une partie du même produit a été filtrée puis instillée à d'autres volontaires mais sans résultat.

Maintenant, je peux mentionner à ce stade que les donneurs étaient tous des patients atteints de grippe dans les hôpitaux de Boston; parfois à l'hôpital naval américain de Chelsea, parfois à l'hôpital Peter Bent Brigham, où nous avons eu accès à des cas appropriés. Nous avons toujours gardé en tête que nous n'avions pas de critères de la grippe ; c'est pourquoi je voudrais souligner le fait que nous n'avons jamais pris de cas isolés de fièvre, mais toujours sélectionné nos donneurs là où il y avait un foyer ou une flambée de la maladie, parfois une épidémie dans une école avec 100 cas, parmi lesquels nous sélectionnions quatre ou cinq cas typiques, afin d'éviter les erreurs de diagnostic.

Ensuite, pensant que peut-être notre incapacité à reproduire la maladie dans les expériences que j'ai décrites était dûe au fait que nous prélevions les matières dans les hôpitaux de Boston, puis les ramenions dans la baie à Gallops Island, ce qui nécessitait parfois quatre heures avant que nos volontaires ne les reçoivent, et croyant que le virus était peut-être très fragile et ne supportait pas cette attente, nous avons organisé une autre expérience, dans laquelle nous avons obtenu une grande quantité de prélèvements que nous avons, par des arrangements spéciaux, pu ramener à toute vitesse jusqu'à l'île Gallops ; de sorte que l'intervalle entre le prélèvement des matières sur les donneurs et leur admission à nos volontaires n'était que d'une heure et quarante minutes, en tout. Dans cette expérience chacun de ces volontaires, au nombre de dix, a reçu 6 cm³ du mélange que j'ai décrit. Ils l'ont reçu dans chaque narine, ils l'ont reçu dans la gorge et dans les yeux; et quand on pense que 6 cm³ au total était utilisé, on comprend qu'une partie était avalée. Aucun d'entre eux n'est tombé malade.

Puis, pensant que ce n'était peut-être pas seulement la durée du transport qui causait nos échecs, mais aussi la solution saline; car il est possible que la solution saline soit nuisible pour le virus – nous avons planifié une autre expérience pour éliminer à la fois le facteur temps et la solution saline et toutes les autres influences extérieures. Dans cette expérience nous avons utilisé des petits tampons en coton au bout de bâtonnets et nous avons transféré les prélèvements directement de nez à nez et de gorge à gorge, en utilisant un tube West (?) pour les prélèvements de la gorge afin d'obtenir des sécrétions non seulement des amygdales, mais aussi du nasopharynx postérieur.

Nous avons utilisé dix-neuf volontaires pour cette expérience, c'était au plus fort de l'épidémie quand nous avions le choix entre de nombreux donneurs. Quelques uns étaient au premier jour de la maladie, d'autres étaient dans le deuxième ou le troisième jour. Aucun des volontaires qui ont reçu ces matières directement transférées depuis les malades ne sont eux même tombés malades de quelque manière que ce soit. Lorsque je dis qu'aucun d'entre eux n'est tombé malade de quelque façon que ce soit, je veux dire que après avoir reçu les matières ils étaient isolés sur l'île Gallops. Leur température

était prise trois fois par jour et soigneusement examinée bien sûr et ils étaient sous surveillance médicale constante. Ils étaient retenus pendant une semaine complète avant d'être libérés et peut être utilisés à nouveau pour une autre expérience. Tous les volontaires ont reçu au moins deux, et certains d'entre eux trois « shoots » comme ils le disaient eux mêmes.

Notre expérience suivante a consisté en des injections de sang. Nous avons pris cinq donneurs, cinq cas de grippe au stade fébrile, certains d'entre eux plutôt au début de la maladie. Nous avons tiré 20 cm³ de la veine du bras de chacun, soit un total de 100 cm³, qui a été mélangé et traité avec 1 pour cent de citrate de sodium. 10 cm³ de ce sang citraté ont été injectés dans chacun des 10 volontaires. Aucun d'entre eux n'est tombé malade de quelque manière que ce soit. Ensuite, nous avons recueilli beaucoup de sécrétions des muqueuses des voies respiratoires supérieures et les avons filtrées à travers des filtres de Mandler. Ces filtres retiendront les bactéries de taille ordinaire, mais ils laisseront passer les organismes « ultramicroscopiques ». Ce filtrat a été injecté à dix volontaires, chacun recevant 3,5 cm³ en injection sous-cutanée, et aucun d'eux n'est tombé malade de quelque façon que ce soit.

L'expérience suivante a été conçue pour imiter la manière naturelle dont la grippe se propage, du moins la façon dont nous pensons que la grippe se propage, et je n'ai aucun doute que cela se fait par contact humain. Cette expérience consistait à faire venir dix de nos volontaires de Gallops Island à l'hôpital naval américain de Chelsea, dans une salle avec trente lits, tous remplis de malades de la grippe.

Nous avons préalablement sélectionné dix de ces patients pour être les donneurs ; et maintenant si vous voulez me suivre avec l'un de nos volontaires dans cette salle, en vous rappelant que les neuf autres faisaient en même temps la même chose, vous aurez une image de ce qui s'est passé pendant cette expérience :

Le volontaire était conduit jusqu'au chevet du patient ; il était présenté. Il s'asseyait à côté du lit du malade. Ils se serraient la main, et sur instructions, il s'approchait de lui autant qu'il le pouvait et ils parlaient pendant 5 minutes. À la fin des cinq minutes, le malade expirait aussi fort qu'il le pouvait tandis que le volontaire, nez à nez (en accord avec les instructions, environ 5 cm entre les deux), recevait cette expiration et en même temps inspirait pendant que l'autre expirait. Ils ont répété cela cinq fois, et ils l'ont fait plutôt fidèlement presque à chaque fois.

Après avoir fait cela cinq fois, le malade a toussé directement dans le visage du volontaire, face à face, à cinq reprises.

Je peux dire que les volontaires ont été parfaitement splendides dans la réalisation technique de ces expériences. Ils l'ont fait avec un idéalisme élevé. Ils ont été inspirés par la pensée qu'ils pourraient aider les autres. Ils ont suivi le programme dans un esprit splendide. Après que notre volontaire ait eu ce genre de contact avec le malade, parlant et bavardant avec lui et lui serrant les mains pendant cinq minutes, et recevant son souffle cinq fois, puis sa toux cinq fois directement dans le visage, il se déplaçait vers le prochain malade que nous avons sélectionné, et refaisait la même chose et ainsi de suite, jusqu'à ce que ce volontaire ait eu ces mêmes contacts avec dix cas différents de grippe, à des stades différents de la maladie, principalement des cas récents, aucun d'entre eux n'avait plus de 3 jours.

On se souviendra que chacun des dix volontaires a eu ce genre de contact intime avec chacun des dix différents malades de la grippe. Ils ont été observés soigneusement pendant sept jours – et aucun

d'eux n'est tombé malade de quelque manière que ce soit

EXPÉRIENCES À PORTSMOUTH

À ce moment-là, les vacances sont arrivées, nos prélèvements étaient épuisés, et nous avons temporairement suspendu nos travaux. En fait, nous nous sommes sentis plutôt surpris et un peu perplexes, et nous ne savions pas vers quelle prochaine direction aller; et nous avons pensé qu'il valait mieux souffler quelques instants et nous reposer.

Nous avons commencé une autre série d'expériences en février qui a duré jusqu'en mars, en utilisant à nouveau cinquante volontaires soigneusement sélectionnés parmi le Deer Island Naval Training Station. Je ne vais pas décrire ces expériences en détail, cela prendrait trop de temps. Elles étaient conçues simplement et le programme a été soigneusement préparé, mais la façon dont les choses se sont déroulées est devenue très confuse et déroutante. Je vais donner deux exemples pour expliquer ce que je veux dire par là et je les donne parce qu'ils sont extrêmement instructifs et très intéressants:

En février et mars, l'épidémie était sur le déclin. Nous avons eu du mal à trouver des donneurs. Nous n'étions pas sûrs de nos diagnostics, ne connaissant pas les critères de la grippe. Nous nous sommes donc sentis très chanceux lorsque nous avons appris qu'il y avait une épidémie de grippe à la Prison navale de Portsmouth, à seulement quelques heures au nord de Boston. Nous avons tout de suite chargé nos volontaires dans des voitures et nous sommes précipités à Portsmouth, où nous avons recommencé ce que j'ai décrit dans notre première série d'expériences. A Portsmouth nous avons fait notre sélection avec soin parmi le grand nombre de cas, en prenant pour donneurs les cas typiques et transférant les matières prélevées directement à nos volontaires. En trente-six heures environ la moitié de ceux que nous avons exposés est tombée malade avec de la fièvre et des maux de gorge, avec la présence du streptocoque hémolytique (?), sans aucun doute l'agent causal. Tous les médecins qui ont vu ces cas en consultation ont convenu avec nous que c'était des cas ordinaires de maux de gorge.

Autre incident : Un de nos officiers, le Dr L., qui avait été en contact intime avec la maladie depuis le début d'octobre, prélevait des sécrétions sur six hommes en bonne santé au chantier naval de Portsmouth parce qu'on croyait qu'ils étaient en période d'incubation de la maladie. On essayait d'obtenir des prélèvements le plus tôt possible, parce que toutes les preuves semblent indiquer que l'infection est transmissible au début de la maladie. Aucun des six hommes n'attrapa la grippe, mais le Dr L. l'attrapa au bout de 36h bien qu'il ait échappé à tout le reste de l'épidémie.

CONCLUSION

Je pense qu'il faut faire très attention de ne pas tirer de conclusions positives à partir de résultats négatifs de ce genre. De nombreux facteurs doivent être pris en compte. Nos volontaires n'étaient peut-être pas vulnérables (?). Ils ont peut-être été immunisés. Ils avaient été exposés comme tout le reste de la population à la maladie, même s'ils n'en avaient signalé aucun symptôme.

Le Dr McCoy, qui avec le Dr Richey, a fait une série d'expériences similaires sur Goat Island, San Francisco, a utilisé des volontaires qui, pour autant que l'on sache, n'avaient pas été exposés à l'épidémie du tout, et ils ont eu également des résultats négatifs; c'est-à-dire qu'ils ont été incapables de reproduire la maladie. Peut-être y a-t-il des facteurs, ou un facteur, dans la transmission de la grippe que nous ne connaissons pas.

En fait, nous sommes entrés dans l'épidémie avec l'idée que nous connaissions la cause de la

maladie et étions tout à fait sûrs que nous savions comment elle se transmettait de personne à personne. Si nous avons appris quelque chose, c'est peut-être que nous ne sommes pas tout à fait sûrs de ce que nous savons sur la maladie.

[Un compte rendu complet de l'expérience est en cours de publication par le service de santé publique des États-Unis.]

(Article Original ci-dessous)

Ophthalmology has been awarded to several candidates since 1913. Arnold proposes the degrees of Master of Science in Medicine (M.S.Med.) and Doctor of Science in Medicine (D.S.Med.), which in scholarship are essentially equivalent to the well known graduate degrees, Master of Arts (A.M.) and Doctor of Philosophy (Ph.D.). In addition, he proposes a degree of Doctor of the Practice of Medicine (D.P.Med.). "The requirements for this degree should be essentially the same as for the D.S.Med., except that the time devoted to research and to the preparation of a thesis would be devoted to the development of higher technic and skill in practice."

The latter proposal, to establish a practitioner's degree without research or thesis, is open to serious objections. It would tend to sacrifice scholarship in favor of skill, and thus to yield an unbalanced and undesirable type of specialism. Rather would it seem better to insist that no specialistic training without scholarship requirements involving at least some original work should be crowned by a university graduate degree.

Judging from our experience at Minnesota, graduate students in clinical branches will fall into three groups: Some will be unable to meet the thesis and associated requirements. This deficiency will debar them from being candidates for the higher degrees, irrespective of their technical skill in routine clinical work. Others will be able to produce a fairly creditable thesis, exhibiting some capacity for independent thought, though distinctly below the standard of scholarship ordinarily required for the doctor's degree in the graduate school. These may properly be awarded the degree of Master of Science (M.S.) in the special field. The third class, who measure fully up to the highest standards of both skill and scholarship, are awarded the degree of Doctor of Philosophy (Ph.D.) in the special field involved. We formerly awarded the degree of Doctor of Science (D.Sc.) for the same purpose, but abandoned it in recognition of the growing tendency to use this for an honorary degree.

The use of the M.S. and Ph.D. degrees (qualified or unqualified) for graduate work in the medical sciences is in accordance with the recommendations of the Committee on Degrees (A. C. Eycleshymer, chairman) at the recent meeting of the Association of American Medical Colleges in Chicago in March, 1919. The Ph.D. degree, as pointed out by Shambaugh, Vincent, Lyon and others, has the advantage of being thoroughly established, carrying with it everywhere the certification of ability in original thought and training in scientific methods. The qualification of the degree by the addition of the special field of clinical medicine involved should add to this a further recognition of practical ability in that professional field. It should indicate to the world that the recipient of this degree has undergone a long and careful training, both theoretical and practical; that he has met the most rigid tests both of skill and of scholarship; and that he is well qualified for leadership in his chosen field of specialism in medicine.

CONCLUSIONS

We must recognize an increasing need for medical specialism, especially in connection with the development of the group system in medical practice. For the training of efficient specialists, adequate facilities are in general available only in the medical schools of

the stronger universities. These schools should organize graduate work for systematic training of medical specialists along broad lines, including the necessary foundation in fundamental scientific work, practical clinical instruction and training in research methods. Work thus planned in accordance with the ideals of skill and scholarship will yield the most efficient type of specialist. Successful candidates may approximately receive the degree of Master of Science or Doctor of Philosophy, specifying the field of proficiency.

EXPERIMENTS TO DETERMINE MODE OF SPREAD OF INFLUENZA*

MILTON J. ROSENAU, M.D.

BOSTON

The experiments here described were performed on an island in Boston Harbor, on volunteers obtained from the Navy. The work was conducted by a group of officers detailed for that purpose, from the U. S. Navy and the U. S. Public Health Service, consisting of Dr. G. W. McCoy, director of the Hygienic Library, Dr. Joseph Goldberger, Dr. Leake, and Dr. Lake, all on the part of the U. S. Public Health Service; and cooperating with those medical officers, was a group also detailed for this purpose on the part of the U. S. Navy, consisting of Dr. J. J. Keegan, Dr. De Wayne Richey and myself.

The work itself was conducted at Gallops Island, which is the quarantine station of the Port of Boston, and peculiarly well fitted for operations of this kind, serving adequately for the purposes of isolation, observations, and maintenance of the large group of volunteers and personnel necessary to take care of them.

The volunteers were all of the most susceptible age, mostly between 18 and 25, only a few of them around 30 years old; and all were in good physical condition. None of these volunteers, 100 all told in number, had "influenza;" that is, from the most careful histories that we could elicit, they gave no account of a febrile attack of any kind during the winter, except a few who were purposely selected, as having shown a typical attack of influenza, in order to test questions of immunity, and for the purpose of control.

Now, we proceeded rather cautiously at first by administering a pure culture of bacillus of influenza, Pfeiffer's bacillus, in a rather moderate amount, into the nostrils of a few of these volunteers.

These early experiments I will not stop to relate, but I will go at once to what I may call our Experiment 1.

EXPERIMENTS AT GALLOPS ISLAND

As the preliminary trials proved negative, we became bolder, and selecting nineteen of our volunteers, gave each one of them a very large quantity of a mixture of thirteen different strains of the Pfeiffer bacillus, some of them obtained recently from the lungs at necropsy; others were subcultures of varying age, and each of the thirteen had, of course, a different history. Suspend-

* Read before the joint meeting of the Section on Pharmacology and Therapeutics, the Section on Pathology and Physiology and the Section on Preventive Medicine and Public Health at the Seventieth Annual Session of the American Medical Association, Atlantic City, N. J., June, 1919.

* This paper and those by Drs. Frost, Park and Conner, which follow are part of a symposium on "Influenza." The remaining papers and the discussion will appear in the issues for August 9 and 16.

sions of these organisms were sprayed with an atomizer into the nose and into the eyes, and back into the throat, while the volunteers were breathing in. We used some billions of these organisms, according to our estimated counts, on each one of the volunteers, but none of them took sick.

Then we proceeded to transfer the virus obtained from cases of the disease; that is, we collected the material and mucous secretions of the mouth and nose and throat and bronchi from cases of the disease and transferred this to our volunteers. We always obtained this material in the same way: The patient with fever, in bed, has a large, shallow, traylike arrangement before him or her, and we washed out one nostril with some sterile salt solution, using perhaps 5 c.c., which is allowed to run into this tray; and that nostril is blown vigorously into the tray. This is repeated with the other nostril. The patient then gargles with some of the solution. Next we obtain some bronchial mucus through coughing, and then we swab the mucous surface of each nares and also the mucous membrane of the throat. We place these swabs with the material in a bottle with glass beads, and add all the material obtained in the tray. This is the stuff we transfer to our volunteers. In this particular experiment, in which we used ten volunteers, each of them received a comparatively small quantity of this, about 1 c.c. sprayed into each nostril and into the throat, while inspiring, and on the eye. None of these took sick. Some of the same material was filtered and instilled into other volunteers but produced no results.

Now, I may mention at this point that the donors were all patients with influenza in Boston hospitals; sometimes at the U. S. Naval Hospital at Chelsea, sometimes at the Peter Bent Brigham Hospital, where we had access to suitable cases. We always kept in mind the fact that we have no criterion of influenza; therefore I would like to emphasize the fact that we never took an isolated case of fever, but selected our donors from a distinct focus or outbreak of the disease, sometimes an epidemic in a school with 100 cases, from which we would select four or five typical cases, in order to prevent mistakes in diagnosis of influenza.

Now, thinking that perhaps the failure to reproduce the disease in the experiments that I have described was due to the fact that we obtained the material in the hospitals in Boston, and then took it down the bay to Gallops Island, which sometimes required four hours before our volunteers received the material, and believing that the virus was perhaps very frail, and could not stand this exposure, we planned another experiment, in which we obtained a large amount of material, and by special arrangements, rushed it down to Gallops Island; so that the interval between taking the material from the donors and giving it to our volunteers was only one hour and forty minutes, all told. Each one of these volunteers in this experiment, ten in number, received 6 c.c. of the mixed stuff that I have described. They received it into each nostril; received it in the throat, and on the eye; and when you think that 6 c.c. in all was used, you will understand that some of it was swallowed. None of them took sick.

Then, thinking perhaps it was not only the time that was causing our failures, but also the salt solution—for it is possible that the salt solution might be inimical to the virus—we planned another experiment,

to eliminate both the time factor and the salt solution, and all other outside influences. In this experiment we had little cotton swabs on the end of sticks, and we transferred the material directly from nose to nose and from throat to throat, using a West tube for the throat culture, so as to get the material not only from the tonsils, but also from the posterior nasopharynx.

We used nineteen volunteers for this experiment, and it was during the time of the outbreak, when we had a choice of many donors. A few of the donors were in the first day of the disease. Others were in the second or third day of the disease. None of these volunteers who received the material thus directly transferred from cases took sick in any way. When I say none of them took sick in any way, I mean that after receiving the material they were then isolated on Gallops Island. Their temperature was taken three times a day and carefully examined, of course, and under constant medical supervision they were held for one full week before they were released, and perhaps used again for some other experiment. All of the volunteers received at least two, and some of them three "shots" as they expressed it.

Our next experiment consisted in injections of blood. We took five donors, five cases of influenza in the febrile stage, some of them again quite early in the disease. We drew 20 c.c. from the arm vein of each, making a total of 100 c.c., which was mixed and treated with 1 per cent. of sodium citrate. Ten c.c. of the citrated whole blood were injected into each of the ten volunteers. None of them took sick in any way. Then we collected a lot of mucous material from the upper respiratory tract, and filtered it through Mandler filters. While these filters will hold back the bacteria of ordinary size, they will allow "ultramicroscopic" organisms to pass. This filtrate was injected into ten volunteers, each one receiving 3.5 c.c. subcutaneously, and none of these took sick in any way.

The next experiment was designed to imitate the natural way in which influenza spreads, at least the way in which we believe influenza spreads, and I have no doubt it does—by human contact. This experiment consisted in bringing ten of our volunteers from Gallops Island to the U. S. Naval Hospital at Chelsea, into a ward having thirty beds, all filled with influenza.

We had previously selected ten of these patients to be the donors; and now, if you will follow me with one of our volunteers in this ward, and remember that the other nine were at the same time doing the same thing, we shall have a picture of just what was happening in this experiment:

The volunteer was led up to the bedside of the patient; he was introduced. He sat down alongside the bed of the patient. They shook hands, and by instructions, he got as close as he conveniently could, and they talked for five minutes. At the end of the five minutes, the patient breathed out as hard as he could, while the volunteer, muzzle to muzzle (in accordance with his instructions, about 2 inches between the two), received this expired breath, and at the same time was breathing in as the patient breathed out. This they repeated five times, and they did it fairly faithfully in almost all of the instances.

After they had done this for five times, the patient coughed directly into the face of the volunteer, face to face, five different times.

I may say that the volunteers were perfectly splendid about carrying out the technic of these experiments. They did it with a high idealism. They were inspired with the thought that they might help others. They went through the program

in a splendid spirit. After our volunteer had had this sort of contact with the patient, talking and chatting and shaking hands with him for five minutes, and receiving his breath five times, and then his cough five times directly in his face, he moved to the next patient whom we had selected, and repeated this, and so on, until this volunteer had had that sort of contact with ten different cases of influenza, in different stages of the disease, mostly fresh cases, none of them more than three days old.

We will remember that each one of the ten volunteers had that sort of intimate contact with each one of the ten different influenza patients. They were watched carefully for seven days—and none of them took sick in any way.

EXPERIMENTS AT PORTSMOUTH

At that point, the holidays came, our material was exhausted, and we temporarily suspended our work. In fact, we felt rather surprised and somewhat perplexed, and were not sure as to the next way to turn, and we felt it would be better to take a little breathing spell and a rest.

We started another set of experiments in February that lasted into March, again using fifty volunteers carefully selected from the Deer Island Naval Training Station. These experiments I will not give in detail. They would take too long. They were simply designed and the program was carefully planned, but the way matters turned out became very confusing and perplexing. I will give two instances to explain what I mean by that; and I give them because they are exceedingly instructive and very interesting.

In February and March, the epidemic was on the wane. We had difficulty in finding donors. We were not sure of our diagnosis, having no criterion of influenza. We therefore felt very fortunate when we learned of an outbreak that was taking place at the Portsmouth Naval Prison, only a few hours north of Boston. We at once loaded a couple of automobiles filled with our volunteers, and rushed up to Portsmouth, and there repeated many things that I have described in our first set of experiments. At Portsmouth, out of a large number of cases, we made our selections carefully, taking the typical cases for donors, and transferring the material directly to our volunteers. In about thirty-six hours, half of the number we exposed came down with fever and sore throat, with hemolytic streptococci present, and doubtless as the causal agent. All the clinicians who saw these cases in consultation agreed with us that they were ordinary cases of sore throat.

Another incident: One of our officers, Dr. L., who had been in intimate contact with the disease from early in October, collected material from six healthy men at the Portsmouth Navy Yard who were thought might be in the period of incubation of the disease—we were trying to get material as early as possible, because all the evidence seems to indicate that the infection is transmittable early in the disease. None of the six men came down with influenza, but Dr. L. came down in thirty-six hours, with a clinical attack of influenza, although he had escaped all the rest of the outbreak.

CONCLUSION

I think we must be very careful not to draw any positive conclusions from negative results of this kind. Many factors must be considered. Our volunteers may not have been susceptible. They may have been immune. They had been exposed as all the rest of the

people had been exposed to the disease, although they gave no clinical history of an attack.

Dr. McCoy, who with Dr. Richey, did a similar series of experiments on Goat Island, San Francisco, used volunteers who, so far as known, had not been exposed to the outbreak at all, also had negative results, that is, they were unable to reproduce the disease. Perhaps there are factors, or a factor, in the transmission of influenza that we do not know.

As a matter of fact, we entered the outbreak with a notion that we knew the cause of the disease, and were quite sure we knew how it was transmitted from person to person. Perhaps, if we have learned anything, it is that we are not quite sure what we know about the disease.

[A complete account of the experiment is being published by the U. S. Public Health Service.]

THE EPIDEMIOLOGY OF INFLUENZA *

W. H. FROST, M.D.
Surgeon, U. S. Public Health Service
WASHINGTON, D. C.

The history of influenza so far as it is known, that is, for several centuries, comprises a series of long cycles in which great pandemics alternate with periods of relative quiescence, the length of cycles as measured by the intervals between pandemics being usually a matter of decades. The special characteristics of influenza pandemics are their wide and rapid extension, their high attack rates, and great effect on general mortality rates. Since these cycles are undoubtedly of fundamental significance in the natural history of influenza any proper discussion of the epidemiology of the disease should cover at least one full cycle, preferably the last, from 1889 to the present. The material for such a discussion must, however, be collected from many and diverse sources and laboriously fitted together, since there is no concrete specific and continuous record of the prevalence or mortality of influenza during such a period of years.

LACK OF SPECIFIC RECORDS

During great epidemics there are abundant, if not exact records of prevalence, and the resulting mortality can be determined with fair precision, even though a large proportion of the deaths are classified under diagnoses other than influenza. In the intervals between epidemics influenza becomes inextricably confused with other respiratory diseases, having a general clinical resemblance but no definite etiologic entity, so that the record of prevalence and even of mortality is virtually lost. The first requisites for epidemiologic study; namely, clear differential diagnosis and systematic records of occurrence, are therefore lacking in influenza.

In the absence of these essential records, statistics of mortality from the group comprising influenza and all forms of pneumonia afford, perhaps, the nearest approximation to a record of influenza. It is not intended to suggest that the mortality from this group of diseases furnishes in any sense a *measure* of the prevalence of influenza, but only that it furnishes an

* Read before the joint meeting of the Section on Pharmacology and Therapeutics, the Section on Pathology and Physiology and the Section on Preventive Medicine and Public Health at the Seventieth Annual Session of the American Medical Association, Atlantic City, N. J., June, 1919.