Είναι γεγονός ότι η πορεία της ιστορίας πολλών μεγάλων πολιτισμών της αρχαιότητας επηρεάστηκε σημαντικά από τη διάδοση επιδημιών. Μεταξύ αυτών, ο Λοιμός της Αρχαίας Αθήνας αναμφισβήτητα αποτέλεσε έναν από τους κυριότερους παράγοντες που συνέβαλαν στην έκβαση του Πελοποννησιακού πολέμου, επισπεύδοντας την παρακμή του Χρυσού Αιώνα και της αθηναϊκής μονοκρατορίας στη Μεσόγειο. Ο Λοιμός ξέσπασε κατά την πολιορκία της Αθήνας από τους Σπαρτιάτες στην αρχή του καλοκαιριού του 430 π.Χ. και μέχρι το καλοκαίρι του 428 π.Χ. κυριολεκτικά αποδεκάτισε τον πληθυσμό της πόλης. Μετά από μια βραχεία περίοδο ύφεσης, η επιδημία επανέκαμψε στη διάρκεια του χειμώνα του 427 π.Χ. και διήρκεσε μέχρι το χειμώνα του 426 π.Χ. Υπολογίζεται ότι περίπου ένας στους τρεις κατοίκους της Αθήνας χάθηκε από την επιδημία, μεταξύ αυτών και ο χαρισματικός ηγέτης της πόλης, ο Περικλής.

Η αιτία που προκάλεσε τον Λοιμό της Αθήνας αποτελούσε μέχρι σήμερα ένα από τα μεγαλύτερα μυστήρια της Ιστορίας της Ιατρικής. Οι γνώσεις μας ως προς την αιτία του Λοιμού περιορίζονταν στις αφηγήσεις του μεγάλου αρχαίου ιστορικού του 5ου αιώνα π.Χ., Θουκυδίδη, ο οποίος προσβλήθηκε επίσης από τη νόσο αλλά επέζησε. Στην Ιστορία του Πελοποννησιακού Πολέμου, ο Θουκυδίδης περιγράφει με αρκετή ακρίβεια τις συνθήκες που επικρατούσαν στην Αθήνα κατά την περίοδο του λοιμού καθώς και τα κύρια σημεία και συμπτώματα της νόσου.

Στηριζόμενοι στην περιγραφή του Θουκυδίδη, πολλοί κορυφαίοι επιστήμονες από όλο τον κόσμο έχουν κατά καιρούς διατυπώσει μια σειρά θεωριών και υποθέσεων, χωρίς όμως να έχουν καταφέρει να καταλήξουν σε ασφαλή συμπεράσματα για την αιτία που προκάλεσε τον Λοιμό της Αθήνας (Πίνακας 1). Αυτό οφείλεται στην αδυναμία διάγνωσης ενός μεμονωμένου ή συνδυασμού παθογενετικών παραγόντων ως αιτία της επιδημίας ,η οποία, με βάση την κλινική εικόνα που περιγράφεται από τον Θουκυδίδη, δεν συμπίπτει με καμία από τις σύγχρονες μορφές λοιμώξεων. Παρότι η αξιοπιστία και η ακρίβεια των αναφορών του Θουκυδίδη στο Λοιμό της Αθήνας δεν αμφισβητούνται, πρέπει να επισημανθεί ότι συνέγραψε την περίφημη Ιστορία του περίπου 10 χρόνια αργότερα από την περίοδο όπου συνέβησαν τα γεγονότα. Μάλιστα, καθώς ο ίδιος δεν διέθετε ιατρική παιδεία και εξειδικευμένες γνώσεις, θα μπορούσε να έχει δώσει έμφαση σε ορισμένα σημεία και συμπτώματα της νόσου που τον εντυπωσίασαν περισσότερο, σε βάρος άλλων, που όμως μπορεί να αποτελούν παθογνωμονικά χαρακτηριστικά για συγκεκριμένες παθήσεις. Εξ' άλλου, η ίδια νόσος είναι δυνατόν να μην εκδηλώνεται με τον ίδιο τρόπο σήμερα όπως στην αρχαιότητα.

Η αδυναμία τεκμηρίωσης οποιασδήποτε διαγνωστικής υπόθεσης σχετικά με την αιτία του Λοιμού της Αθήνας, οφειλόταν στην έλλειψη κατάλληλου παλαιοπαθολογικού υλικού, η

ανάλυση του οποίου ενδεχομένως θα οδηγούσε σε αναδρομική ασφαλή διάγνωση του παθογόνου παράγοντα που προκάλεσε την επιδημία. Τέτοιου είδους μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε αρχαιολογικό σκελετικό υλικό της ιστορικής περιόδου του Μεσαίωνα αλλά και αρχαιότερων πολιτισμών, όπως της Αρχαίας Αιγύπτου ή της Κεντρικής και Νοτίου Αμερικής. Το απαραίτητο σκελετικό υλικό για την πραγματοποίηση μιας αντίστοιχης έρευνας σε θύματα του Λοιμού της Αθήνας ανακαλύφθηκε σε σχετικά πρόσφατη αρχαιολογική ανασκαφή της περιόδου 1994-1995, που πραγματοποιήθηκε υπό την εποπτεία της αρχαιολόγου, Έφης Μπαζιωτοπούλου-Βαλαβάνη.

Η αλματώδης πρόοδος της Μοριακής Βιολογίας και της Γενετικής τα τελευταία χρόνια, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη αντίστοιχης τεχνολογίας και τεχνογνωσίας μέσω των εφαρμογών της Πληροφορικής, έχει δημιουργήσει τις προϋποθέσεις για τη διερεύνηση και την επιστημονική τεκμηρίωση διατυπωμένων ήδη από το παρελθόν υποθέσεων εργασίας. Στα πλαίσια αυτά και με βάση τις νέες δυνατότητες που έχουν δημιουργηθεί, σε κατάλληλα οργανωμένα και εξειδικευμένα ερευνητικά κέντρα μπορεί να επιχειρηθεί πλέον η αναζήτηση απαντήσεων σε σημαντικά ερωτήματα, τα οποία έχουν απασχολήσει την επιστήμη για πολλές δεκαετίας ή και αιώνες.

Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μελέτης, η οποία πραγματοποιήθηκε εξ ολοκλήρου σε ελληνικά ερευνητικά κέντρα και στην οποία συμμετείχαν αποκλειστικά Έλληνες ερευνητές, δημοσιεύτηκε το 2006 στην Ιατρική Επιθεώρηση **International Journal of Infectious Diseases (Int J Infect Dis 2006; 10: 206-14)**.

Σε αυτή την ερευνητική εργασία περιγράφεται η μέθοδος που ακολουθήθηκε για τη διερεύνηση και την ταυτοποίηση του DNA του παθογόνου μικροβιακού παράγοντα, ο οποίος το 430 π.Χ. προκάλεσε τον μεγάλο Λοιμό της Αθήνας του Περικλή.

Η ομάδα μελέτης του αρχαιολογικού υλικού οργανώθηκε από τον επίκουρο καθηγητή του Εργαστηρίου Ορθοδοντικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου της Αθήνας, Μανώλη Ι. Παπαγρηγοράκη. Στην ομάδα συμμετείχαν ο οδοντίατρος-βιολόγος-γενετιστής Χρήστος Γιαπιτζάκης, επιστημονικός συνεργάτης του Εργαστηρίου Μοριακής Νευροβιολογίας του τμήματος Νευρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Αθήνας, ο Φίλιππος Ν. Συνοδινός, ορθοδοντικός, επιστημονικός συνεργάτης του Εργαστηρίου Ορθοδοντικής της Οδοντιατρικής Σχολής και υποψήφιος διδάκτορας του Πανεπιστημίου της Αθήνας και η Έφη Μπαζιωτοπούλου-Βαλαβάνη, αρχαιολόγος της Γ' Εφορείας Προϊστορικών και Κλασικών Αρχαιοτήτων.

Η διερεύνηση για τον παθογόνου παράγοντα αποφασίστηκε να πραγματοποιηθεί σε υλικό από την εσωτερική (πολφική) κοιλότητα δοντιών των φερομένων ως θυμάτων του Λοιμού, καθώς σε πρόσφατες μελέτες των Γάλλων καθηγητών της Ιατρικής σχολής της Μασσαλίας, Dr **Didier Raoult** και Dr **Michel Drancourt,** έχει αποδειχθεί ότι μετά το θάνατο τα δόντια παραμένουν ακέραια για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα, διατηρώντας την πολφική κοιλότητα και το περιεχόμενό της στεγανό και ανεπηρέαστο από εξωτερικές επιμολύνσεις. Έτσι, η ανάλυση του DNA από τον πολφό δοντιών μπορεί να οδηγήσει στην αναδρομική διάγνωση ακόμα και αρχαίων μολυσματικών ασθενειών, εφόσον όμως συνοδεύονταν από μικροβιαιμία. Στις περιπτώσεις αυτές, ο μικροβιακός παράγοντας που κυκλοφορεί στο αίμα, άρα και στο πολφό του δοντιού, παγιδεύεται στο εσωτερικό του δοντιού μετά από τη νέκρωσή του και μουμιοποιείται. Η εγκυρότητα και η αξιοπιστία της μεθόδου αυτής έχει τεκμηριωθεί και εφαρμοστεί ήδη σε πολλές περιπτώσεις, όπως για τη διερεύνηση της αιτίας του Μαύρου Θανάτου στην περίοδο του Μεσαίωνα και της αιτίας θανάτου σε μούμιες της αρχαίας Αιγύπτου.

Ως υλικό της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ακέραια δόντια που εξήχθησαν από τρεις τυχαία επιλεγμένους νεκρούς του ομαδικού τάφου του Κεραμεικού. Η επιλογή δοντιών ως υλικού της μελέτης έγινε με βάση το πρωτόκολλο των Raoult και Drancourt. Με την εφαρμογή σύγχρονων εργαστηριακών μεθόδων υπό αυστηρά άσηπτες συνθήκες είναι δυνατή η διερεύνηση της ύπαρξης μικροβιακού DNA στον πολφό του δοντιού. Ακολούθως, το αγνώστου ταυτότητας μικροβιακό DNA μπορεί να πολλαπλασιαστεί, εξυπηρετώντας έτσι την εφαρμογή πολλαπλών εργαστηριακών δοκιμασιών, με διαφορετικά κάθε φορά αντιδραστήρια τα οποία αντιστοιχούν απόλυτα σε ήδη αποκωδικοποιημένα γονίδια συγκεκριμένων μικροβίων. Στην περίπτωση όπου παρατηρηθεί αντίδραση μεταξύ αρχαίου DNA και αντιδραστηρίου, το αποτέλεσμα χαρακτηρίζεται θετικό και ταυτόχρονα η αδρή διάγνωση της νόσου έχει τεθεί. Αντίθετα, πιθανό αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει με ασφάλεια το ενδεχόμενο ύπαρξης του συγκεκριμένου μικροβιακού παράγοντα, καθώς η αδυναμία αντίδρασης μπορεί να οφείλεται είτε σε διαφορετική γονιδιακή σύνθεση του αρχαίου σε σχέση με το σύγχρονο κλώνο του συγκεκριμένου μικροβίου είτε στη φθορά του αρχαίου γενετικού υλικού στα σημεία που αντιστοιχούν ακριβώς στο αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται.

Η μεθοδολογία αυτή ακολουθήθηκε στη μελέτη του γενετικού υλικού του Κεραμεικού η οποία πραγματοποιήθηκε στα εργαστήρια της Μοριακής Νευροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Αθήνας και του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας που εδρεύει στην Κρήτη. Πολύ σημαντικό στοιχείο για την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων αποτελεί το γεγονός ότι οι ερευνητές των εργαστηρίων που εκτέλεσαν τις δοκιμασίες δεν γνώριζαν ούτε την πηγή προέλευσης των δοντιών αλλά ούτε και το λόγο για τον οποίο πραγματοποιούνταν οι συγκεκριμένες εργαστηριακές δοκιμασίες.

Αφού τα έξι πρώτα αντιδραστήρια για τους λοιμογόνους παράγοντες του τύφου, της ευλογιάς, του άνθρακα, της πανώλης, της φυματίωσης και της νόσου από αμυχές νυχιών γάτας έδωσαν αρνητικό αποτέλεσμα, παρατηρήθηκε θετική αντίδραση στο έβδομο αντιδραστήριο που αντιστοιχούσε στο μικροβιακό παράγοντα ***Salmonella enterica serovar Typhi***
,
ο οποίος είναι υπεύθυνος για την εκδήλωση
τυφοειδούς πυρετού
. Ακολούθησε δεύτερη δοκιμασία με διαφορετικό ζεύγος αντιδραστηρίων, που αντιστοιχούσαν και πάλι στον ίδιο μικροβιακό παράγοντα (του τυφοειδούς πυρετού), το αποτέλεσμα της οποίας ήταν και πάλι θετικό. Οι δοκιμασίες αυτές επαναλήφθηκαν διαδοχικά στο γενετικό υλικό από τον πολφό δοντιών δύο ακόμα νεκρών του ομαδικού τάφου του Κεραμεικού και όλες έδωσαν θετικό αποτέλεσμα. Οι αντίστοιχες δοκιμασίες στους μάρτυρες ήταν όλες αρνητικές. Ακολούθησε η αποκωδικοποίηση των αλληλουχιών (sequencing) του αρχαίου γενετικού υλικού που αντέδρασε θετικά στις δοκιμασίες. Η αντιστοιχία των γονιδίων που διερευνήθηκαν στο αρχαίο DNA σε σχέση με τις γνωστές αλληλουχίες του σύγχρονου κλώνου του μικροβίου έφθασε το 96%.

Τα στοιχεία αυτά, σύμφωνα με την ομάδα των Ελλήνων ερευνητών, επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος, ότι δηλαδή, το συγκεκριμένο μικρόβιο υπήρχε στα δόντια και των τριών νεκρών του ομαδικού τάφου που εξετάστηκαν, των πιθανολογούμενων δηλαδή θυμάτων του Λοιμού της Αθήνας. Κατά συνέπεια, είναι εύλογο να θεωρηθεί ότι ο τυφοειδής πυρετός συμμετείχε στην αιτιολογία του Λοιμού της Αθήνας είτε κατ' αποκλειστικότητα είτε σε συνδυασμό με κάποιον άλλο, προς το παρόν άγνωστο, λοιμογόνο παράγοντα.

Ο τυφοειδής πυρετός, ακόμη και σήμερα, αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας σε παγκόσμια κλίμακα. Κάθε χρόνο εκδηλώνονται περίπου 20 εκατομμύρια νέα κρούσματα που οδηγούν σε 600.000 θανάτους (κυρίως παιδιών και ηλικιωμένων ατόμων) σε ενδημικές περιοχές του αναπτυσσόμενου κόσμου, όπου οι συνθήκες υπερπληθυσμού, ακατάλληλης ύδρευσης και πλημμελούς υγιεινής, αλλά και ανεπαρκούς προσφοράς υπηρεσιών υγείας, επιτρέπουν την εκδήλωση παρόμοιων επιδημιών. Στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ εκδηλώνονται σποραδικά κρούσματα τυφοειδούς πυρετού και αφορούν κυρίως επισκέπτες από χώρες του τρίτου κόσμου. Οι συνθήκες συνωστισμού του πληθυσμού και των συνεπαγόμενων προβλημάτων δημόσιας και ατομικής υγιεινής των κατοίκων της πολιορκημένης Αθήνας του 430 π.Χ., όπως περιγράφονται από τον Θουκυδίδη, πρέπει να ήταν αναμφισβήτητα τέτοιες ώστε να επιτρέψουν αρχικά την εκδήλωση και στη συνέχεια την εξάπλωση της θανατηφόρου επιδημίας. Η διάγνωση του τυφοειδούς πυρετού συγκρινόμενη με τις αναφορές του Λοιμού από τον Θουκυδίδη συμφωνεί με πολλά από τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου. Σε ορισμένα άλλα σημεία η σύγχρονη μορφή του τυφοειδούς

πυρετού διαφέρει από τις αναφορές στον Θουκυδίδη. Τα σημεία αυτά θεωρούνται από την ομάδα των Ελλήνων ερευνητών πρόκληση για τη διατύπωση υποθέσεων, που θα διερευνηθούν σε μελλοντικές εργασίες για το ίδιο θέμα.

Σύμφωνα με τα εργαστηριακά ευρήματα, τεκμηριώθηκε με σχετική ασφάλεια ότι ο τυφοειδής πυρετός ενεχόταν στην αιτιολογία του Λοιμού της Αθήνας είτε αποκλειστικά είτε σε συνδυασμό με κάποιον άλλο, προς το παρόν άγνωστο, λοιμογόνο παράγοντα. Περαιτέρω μελέτες στο ίδιο θέμα έχουν αποτελέσει ήδη το αντικείμενο προτάσεων για συνεργασία της ομάδας του Μανώλη Παπαγρηγοράκη με κορυφαία ερευνητικά κέντρα στο εξωτερικό. Τα συμπεράσματα από τις μελέτες αυτές μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση των μηχανισμών εκδήλωσης και εξάπλωσης του τυφοειδούς πυρετού, όπως και άλλων παρόμοιων επιδημικών καταστάσεων στο παρελθόν και στη σύγχρονη εποχή.

Σε κάθε περίπτωση, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής θεωρούνται πολύ σημαντικά καθώς ρίχνουν φως σε ένα από τα μεγαλύτερα μυστήρια της παγκόσμιας και, βέβαια, της Ελληνικής Ιστορίας. Ένας από τους κορυφαίους ερευνητές στον τομέα της Έρευνας των Λοιμώξεων είναι ο Dr Michel Drancourt, ο οποίος μαζί με τον Dider Raoult –καθηγητές στο Πανεπιστήμιο της Μασσαλίας– περιέγραψαν και εφάρμοσαν τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη της ομάδας του Μανώλη Παπαγρηγοράκη. Σύμφωνα με τον Dr Drancourt, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, όπως και οι μελλοντικές προεκτάσεις της, είναι ιδιαίτερα σημαντικά για μία σειρά επιστημών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται πολλοί τομείς της Ιατρικής (Μικροβιολογία, Λοιμωξιολογία, Παθολογία, Νοσολογία, Επιδημιολογία, Γενετική κ. ά.), η Ιστορία, η Αρχαιολογία, η Ανθρωπολογία, η Μουσειολογία και η μελέτη της Εξέλιξης των Ειδών και του Ανθρώπου.

Σύμφωνα λοιπόν με αυτά τα πρώτα αποτελέσματα της ερευνητικής μελέτης του αρχαίου μικροβιακού DNA στα θύματα του Λοιμού που βρέθηκαν στον ομαδικό τάφο του Κεραμεικού προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

-Ο παθογόνος παράγοντας *S. Typhi* του τυφοειδούς πυρετού υπήρχε σε τρεις από τους νεκρούς του ομαδικού τάφου του Κεραμεικού, που θεωρούνται θύματα του Λοιμού της Αθήνας.

-Με βάση το στοιχείο αυτό αποδεικνύεται, χωρίς καμία αμφιβολία, η ύπαρξη τυφοειδούς πυρετού στην Αθήνα του 430 π.Χ.

-Ο τυφοειδής πυρετός μπορεί να θεωρηθεί ότι ενεχόταν στην αιτιολογία του Λοιμού της Αθήνας του Περικλή.

-Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των περιγραφών του Θουκυδίδη και της σύγχρονης μορφής του τυφοειδούς πυρετού μπορούν να εξηγηθούν με γονιδιακές μεταβολές του προγονικού στελέχους του μικροβίου, και παραμένει να διερευνηθούν και να ταυτοποιηθούν σε μελλοντική εργαστηριακή έρευνα.

-Η ταυτόχρονη ύπαρξη και άλλης νόσου στην πολιορκημένη Αθήνα του 430 π.Χ. σε συνδυασμό με επιδημία τυφοειδούς, τουλάχιστον προς το παρόν, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι προοπτικές που δημιουργούνται από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής για περαιτέρω εργαστηριακή έρευνα αφορούν:

-τη διερεύνηση της ύπαρξης του παθογόνου παράγοντα *S.Typhi* σε περισσότερα θύματα του ομαδικού τάφου,

-τη διερεύνηση της πιθανότητας συνύπαρξης άλλου παθογόνου παράγοντα στα θύματα αυτά,

-την περαιτέρω αποκωδικοποίηση του γενετικού κώδικα του προγονικού στελέχους του *S. T yphi,*

-τις δυνατότητες για συνεργασία της ερευνητικής ομάδας με άλλα ερευνητικά κέντρα στην Ελλάδα και στο εξωτερικό και

-την εφαρμογή και σε άλλες περιόδους της Ελληνικής Ιστορίας της τεχνογνωσίας στην

ανάλυση αρχαίου DNA που αποκτήθηκε.

Τα συμπεράσματα από τις μελλοντικές αυτές έρευνες μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση των μηχανισμών εκδήλωσης και εξάπλωσης του τυφοειδούς πυρετού, όπως και άλλων παρόμοιων επιδημικών καταστάσεων, στο παρελθόν και στη σύγχρονη εποχή. Σε κάθε περίπτωση, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής θεωρούνται πολύ σημαντικά, καθώς ρίχνουν φως σε ένα από τα μεγαλύτερα μυστήρια της παγκόσμιας και βέβαια της Ελληνικής Ιστορίας.

Αυτό άλλωστε αποτελεί και την κληρονομιά του Θουκυδίδη ο οποίος αναφέρει χαρακτηριστικά (§2.47):

«…Αφ*ήνω στον καθένα, γιατρό ή άμαθο, να εξηγήσει κατά τα όσα ξέρει, από που ήρθε και ποια ήταν η αιτία της λοιμικής που προκαλούσε τέτοια αναταραχή στον οργανισμό, οδηγώντας τον από την υγεία στο θάνατο. Εγώ που αρρώστησα ο ίδιος και είδα με τα μάτια μου άλλους να αρρωσταίνουν, θα περιγράψω την αρρώστια και τα συμπτώματά της ώστε αν τύχει και ξανάρθει ποτέ, να τα έχει ο καθένας υπ' όψη του και να ξέρει την αρρώστια για να πάρει καλά τα μέτρα του …» (Θουκυδίδης, §2.47, μετάφραση Α. Βλάχου).*

Πίνακας 1

Αναφέρονται (με αλφαβητική σειρά) οι λοιμώδεις νόσοι, οι οποίες έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί ως η κύρια αιτία του Λοιμού της Αθήνας

•Άνθρακας

•Βουβωνική πανώλη

•Γρίπη

•Γρίπη με επιπλοκή από σύνδρομο τοξικού shock

•Ελονοσία

•Έμπολα

•Εφιδρωτική νόσος

•Εργοτισμός

•Ερυσίπελας

•Ιλαρά

•Κίτρινος πυρετός με επιπλοκή από σκορβούτο

•Μάλις

•Μηνιγγίτις

•Οστρακιά κακοήθης

•Πυρετός Lassa

•Πυρετός Rift Valley

•Σκορβούτο

•Σύνδρομο τοξικού shock

•Τουλαραιμία

•Τροφική τοξική αλευκία

•Τυφοειδής πυρετός

•Τύφος

•Τύφος με επιπλοκή πανώλης/ δυσεντερίας/ κίτρινου πυρετού

•Χολέρα