
Αφιέρωμα στη μνήμη του Ιωάννη Λυκούδη

Ευστάθιος Παπαβασιλείου

Ο ιατρός Ιωάννης Λυκούδης (Εικόνα 1), είναι εκείνος ο οποίος στη δεκαετία του 1950 και ενώ εξασκούσε τη Γενική Ιατρική στο Μεσολόγγι κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το πεπτικό έλκος και η γαστρίτιδα είχαν λοιμώδη αιτιολογία και ο οποίος επινόησε μια θεραπεία με αντιβιοτικά την οποία χορήγησε σε χιλιάδες ασθενείς. Στο αφιέρωμα αυτό παρουσιάζεται μια σύνοψη της εργασίας του σαν μια συμβολή στην ιστορία της θεραπείας του πεπτικού έλκους.



Εικόνα 1. Ο ιατρός Ιωάννης Λυκούδης

Το ιστορικό υπόβαθρο

Η ριζική μεταβολή στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και στην αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους χρονολογείται από το 1984, όταν οι J Warren και B Marshall με την ανακάλυψη του *Helicobacter pylori*, έδωσαν μια άλλη διάσταση στις μέχρι τότε επικρατούσες απόψεις. Τα τελευταία 100 χρόνια υπήρξε μια τεράστια προσπάθεια των ερευνητών να αποκαλύψουν την αιτιολογία του πεπτικού έλκους. Σχεδόν όλοι εστίαζονταν στο ρόλο του γαστρικού οξέος και ελάχιστοι εξέτασαν την πιθανότητα λοιμώδους αιτιολογίας του. Η «βακτηριδιακή υπόθεση» στην αιτιολογία του πεπτικού έλκους εμφανίσθηκε στην ιατρική βιβλιογραφία το 1875 και από τότε λίγιοι

ερευνητές επιχείρησαν να αποδείξουν τον αιτιολογικό ρόλο των μικροοργανισμών που παρατηρούνταν μέσα ή γύρω από τα πεπτικά έλκη. Οι ερευνητές αυτοί εργάστηκαν στην σκιά της επικρατούσας άποψης «του δόγματος» ότι το υδροχλωρικό οξύ και τα πνευμονογαστρικά νεύρα ήταν στο κέντρο της παθογένεσης του πεπτικού έλκους. Ο Μογιήαν το 1907 εξέφρασε καλύτερα την ορθόδοξη ιατρική σκέψη όταν απέδωσε το έλκος του βολβού του δωδεκαδακτύλου «στην πέψη του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου από το υπερόξινο γαστρικό υγρό».

Βιογραφικό

Ο Ιωάννης Λυκούδης (1910-1980) αποφοίτησε από την Ελληνική Στρατιωτική Ιατρική Σχολή το 1934. Το 1938, άρχισε την άσκηση της ιατρικής στην γενέτειρά του πόλη, το Μεσολόγγι. Ο Λυκούδης υπέφερε για χρόνια από πεπτικό έλκος με επεισόδια γαστρορραγίας. Το 1958 προσβλήθηκε από αιμορραγική γαστρεντερίτιδα την οποία θεράπευσε μόνος του με αντιβιοτικά. Η θεραπεία αυτή δεν θεράπευσε μόνο τη γαστρεντερίτιδα αλλά οδήγησε και τα συμπτώματα του πεπτικού έλκους σε παρατεταμένη ύφεση. Το γεγονός αυτό οδήγησε τον Λυκούδη να θεωρήσει ότι το πεπτικό έλκος προκαλούνταν από κάποιο μικροβιακό παράγοντα. Για να καταλήξει σε ένα θεραπευτικό σχήμα για το πεπτικό έλκος, ο Λυκούδης δοκίμασε πολλούς συνδυασμούς αντιβιοτικών. Τελικά, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο παρακάτω συνδυασμός αντιβιοτικών ήταν ο καλύτερος: 5,7-diiodo-8-oxyquinoleine 0.125 g; 5-iodo-7-chloro-8-oxyquinoleine 0.125 g; phthalylesulphathiazole 0.3 g; streptomycin sulfate 0.075 g; vitamine A 10000 UI. Όλα αυτά περιείχονταν σε ένα χάπι που χορηγούνταν 6-8 φορές κάθε ημέρα για 10 ημέρες. Επέλεξε τα αντιβιοτικά αυτά γιατί ήταν δυσασπορρόφητα στην από του στόματος χορήγηση και είχαν περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η βιταμίνη Α συμπεριλήφθηκε «για να αυξήσει την αναγέννηση επιθηλίου του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου». Στις 16 Νοεμβρίου το 1961, ο Λυκούδης κατοχύρωσε την ανακάλυψή του με το υπ' αριθμ. 22453 δίπλωμα ευρεσιτεχνίας του Ελληνικού κράτους, με τίτλο «Μια μέθοδος για την παρασκευή ενός φαρμακευτικού μείγματος για τη θεραπεία των ελκών του στομάχου, του δωδεκαδακτύλου και της γαστρίτιδας».

Ο Λυκούδης θεράπευσε χιλιάδες ασθενών (εκτιμάται ότι φθάνουν τις 10000) με το συνδυασμό αυτό των αντιβιοτικών που επινόησε και το οποίο ονόμασε *Elgaco*, από τις λέξεις **έλκος**, **γαστρίτιδα** και **κολίτιδα**. Την περίοδο αυτή ο Λυκούδης, επηρεασμένος ίσως από τη θεραπευτική επιτυχία του σκευάσματός του, είχε συμπεριλάβει στην κατηγορία των λοιμωδών νοσημάτων του πεπτικού και την «κολίτιδα», εννοώντας προφανώς το σύνδρομο του ευερεθίστου εντέρου. Η επιτυχία του *Elgaco* δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τις διασωζόμενες σημειώσεις του για χιλιάδες ασθενείς, γιατί η τελική έκβαση του κάθε ασθενή δεν αναγράφεται και μυστικές σημειώσεις μετά από κάθε καταχώρηση νέου ασθενή δεν μπορούν να αποκρυπτογραφηθούν. Φαίνεται ότι το θεραπευτικό του σχήμα είχε επιτυχία. Το 1960, ο Λυκούδης μετακόμισε από

το Μεσολόγγι στη Αθήνα, όπου πολλοί ασθενείς από όλη τη χώρα ταξίδευαν για να λάβουν το *Elgaco*. Οι Ελληνικές αρχές (ΑΥΣ) το 1967, δεν έδωσαν άδεια κυκλοφορίας στο *Elgaco* γιατί δεν υποστηριζόταν από τις κατάλληλες κλινικές μελέτες.

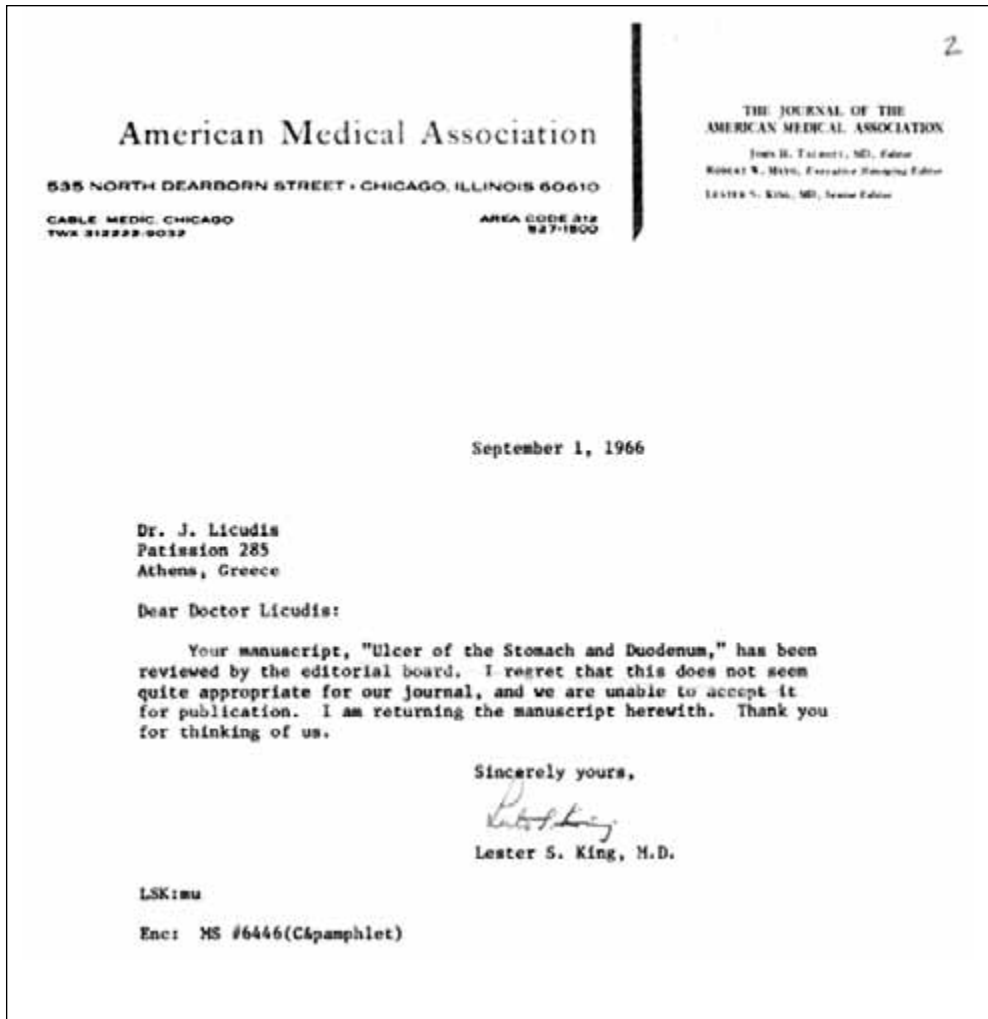
Η Οδύσσεια

Τα επόμενα χρόνια της ζωής του ο Λυκούδης, προσπάθησε να προωθήσει το θεραπευτικό του σχήμα για το πεπτικό έλκος και τη γαστρίτιδα. Έχοντας πεισθεί για την αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού του σχήματος, έφθασε μέχρι τα ανώτατα κλιμάκια της Ελληνικής κυβέρνησης, συμπεριλαμβανομένων του πρωθυπουργού και του υπουργού Υγείας, οι οποίοι παρέπεμψαν την υπόθεσή του στους ιθύνοντες του Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι τελευταίοι, βέβαια, αδράνησαν και ποτέ δεν έκαναν κλινικές μελέτες για να ελέγξουν τις υποθέσεις του Λυκούδη.

Απτόητος, ο Λυκούδης ήλθε σε επαφή με όλες σχεδόν τις προσιτές σε αυτόν φαρμακευτικές εταιρείες, συμπεριλαμβανομένων των J R Geigy SA, Farbwerke Hoechst AG, Schering AG, Bayer, Leo Pharmaceutical και Specia of Rhone Poulenc. Οι διαπραγματεύσεις δεν ευοδώθηκαν. Στις απαντήσεις τους, γραμμένες οι περισσότερες στα αγγλικά, αλλά και στα γερμανικά, γαλλικά και ελληνικά, οι εταιρείες αναφέρουν είτε διαφορετικά ερευνητικά και αναπτυξιακά προγράμματα (Schering), ή πιο συχνά, την έλλειψη κατάλληλων μελετών. Η Hoechst έκανε λόγο για την ανάγκη «μιας κλινικής μελέτης με στατιστική ανάλυση», αλλά εξέφρασε επίσης την επιφύλαξη ότι η δόση της στρεπτομυκίνης ήταν πολύ χαμηλή. Ένα σημαντικό εμπόδιο, οπωσδήποτε, φαινόταν να είναι ότι ο Λυκούδης χρησιμοποιούσε εγκεκριμένα ήδη φάρμακα και ότι τουλάχιστον σύμφωνα με τη Bayer, το φαρμακευτικό του παρασκεύασμα θα απαιτούσε άδεια από τις άλλες εταιρείες πριν από την κυκλοφορία του. Φαίνεται ότι, για παρόμοιους λόγους, οι εταιρείες θεωρούσαν εύκολη από τους ανταγωνιστές την παραβίαση της πνευματικής ιδιοκτησίας του Λυκούδη. Η υπάρχουσα αλληλογραφία υποδηλώνει επίσης ότι, μερικές φορές τουλάχιστον, ο Λυκούδης θα πρέπει να ήταν πολύ προσεκτικός στο να αποκαλύπτει τις λεπτομέρειες του παρασκευάσματός του.

Ο Λυκούδης προσπάθησε να ενημερώσει τους συνάδελφούς του ιατρούς για τα πλεονεκτήματα του θεραπευτικού του σχήματος. Έκανε ανακοινώσεις σε τοπικά ιατρικά συνέδρια, όπως εκείνο της Ιατρο-Χειρουργικής Εταιρείας, το 1964. Ο Λυκούδης στο χρονικό αυτό διάστημα, προφανώς ηθελημένα, αποφευγόταν από το ιατρικό πανεπιστημιακό κατεστημένο.

Επιχείρησε να δημοσιεύσει τις παρατηρήσεις του στο JAMA, αλλά το χειρόγραφό του, με τίτλο «*Έλκος του Στομάχου και του Δωδεκαδακτύλου*», απορρίφθηκε την 1 Σεπτεμβρίου 1966, γιατί «δεν φαίνεται κατάλληλο για το περιοδικό μας» (Εικόνα 2). Δυστυχώς, δεν υπάρχει αντίγραφο του χειρογράφου του για να επανεκτιμηθεί με το φως των πρόσφατων γνώσεών μας.



Εικόνα 2. Η απορριπτική απάντηση από το περιοδικό JAMA.

Το 1966, ο Λυκούδης δημοσίευσε μόνος του ένα φυλλάδιο με την περιλήψη των παρατηρήσεων και των συμπερασμάτων του για το πεπτικό έλκος και τη γαστρίτιδα. Στη σελίδα 37 του φυλλαδίου γράφει: «Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η γαστρίτιδα και η βολβίτιδα, επιπλοκές των οποίων είναι το έλκος του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, είναι φλεγμονές οφειλόμενες σε ένα λοιμώδη παράγοντα... Η υπερχλωρυδρία, η υπερέκκριση και οι γαστρικοί σπασμοί δεν οφείλονται ούτε στο οξύ ούτε σε νευρογενείς σπασμούς, αλλά είναι μάλλον επακόλουθα της φλεγμονής... Η

υπερχλωρυδρία, η αποκαλούμενη έτσι νεύρωση του στομάχου, και η αεροφαγία δεν είναι νοσήματα αλλά συμπτώματα της γαστροδωδακαδακτυλίτιδας με ή χωρίς έλκος, και υποχωρούν γρήγορα με τον συνδυασμό μας των αντιβιοτικών σκευασμάτων... Το έλκος είναι τοπική νόσος και όχι εκδήλωση μιας γενικευμένης νόσου.»

Το 1967 παραπέμφθηκε στη δικαιοσύνη για τη διανομή του φαρμάκου του, όπου έτυχε μεγάλης υποστήριξης από τους θεραπευθέντες ασθενείς του (Εικόνα 3). Το 1968 καταδικάζεται από το Πειθαρχικό Συμβούλιο του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών διότι: «Κατασκεύαζε και διένειμε μη εγκεκριμένα φάρμακα... Χρησιμοποιούσε τη μέθοδό του για προσέλκυση ασθενών και την πώληση του φαρμάκου του». Η ποινή αυτή ήρθη με νέα απόφαση του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών στη συνεδρίαση της 1 Δεκεμβρίου 2006 όπου στα πρακτικά του ΔΣ αναφέρεται: ΘΕΜΑ: Η αναγνώριση του έργου του ιατρού κ. Λυκούδη Ιωάννη.



Εικόνα 3. Ο ιατρός Ι. Λυκούδης (στο κέντρο) έξω από το δικαστήριο, μετά την αθώωσή του, περιστοιχισμένος από πλήθος ασθενών του.

Τα αίτια της αποτυχίας

Κύρια αίτια είναι η ανορθόδοξη ιδέα σύμφωνα με το επικρατούν τότε «δόγμα» αφού η χρήση αντιβιοτικών θεωρείτο αγυρτεία ή τουλάχιστον ασύνετη. Οι επιμέρους αιτίες θα πρέπει να αποδοθούν στον ίδιο τον Λυκούδη για την έλλειψη γνώσεων στη μεθοδολογία της εκτίμησης νέων θεραπευτικών σχημάτων και την έλλειψη πανεπιστημιακών τίτλων, οι οποίοι θα του επέτρεπαν πρόσβαση στα αυστηρά

ελεγχόμενα πανεπιστημιακά τμήματα εκείνων των ημερών, (δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι σπούδασε την εποχή του 1930 και ανέπτυξε την καινοφανή του θεωρία το 1950, όταν οι αυστηρές αποτιμήσεις των θεραπευτικών σχημάτων δεν ήταν τόσο συχνές όσο σήμερα), στη φαρμακοβιομηχανία δεδομένου ότι το *Elgaco* περιείχε ήδη εγκεκριμένα φάρμακα και επομένως ευάλωτη πνευματική ιδιοκτησία, στο Πανεπιστήμιο Αθηνών όπου επικρατούσε άγνοια του αντικειμένου, συμβατική σκέψη και πνευματική υπεροψία, ώστε αντίθετες με τα καθιερωμένα ιδέες πολλές φορές να απορρίπτονται αντανακλαστικά και χωρίς την αρμόζουσα εκτίμηση και στην Ελληνική κοινωνία για την έλλειψη εναλλακτικών μηχανισμών.

Η απώλεια

Για την ανθρωπότητα 30 χρόνια χωρίς αντιβιοτική θεραπεία του πεπτικού έλκους και μόνο για τις αιμορραγίες του ανώτερου πεπτικού, με συχνότητα 1.1/εκατομ/έτος και 15% θνητότητα, σημαίνει 165000 ζωές το χρόνο ή 4950000 ζωές στα 30 χρόνια. Για την Ελλάδα, το ελάχιστο που μπορεί κάποιος να αναλογισθεί είναι ... μια ακόμα ευκαιρία χαμένη!

Ο θάνατος

Ο Λυκούδης πέθανε απογοητευμένος το 1980. Το 1984 τεκμηριώθηκε η σύνδεση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και του πεπτικού έλκους. Πίστευε μέχρι το τέλος ότι η γαστρίτιδα και το πεπτικό έλκος έχουν λοιμώδη αιτιολογία και ότι μπορούν να θεραπευθούν με αντιβιοτικά

Η δικαίωση

Το 1999 δημοσιεύεται σε περίοπτη θέση στο *The Lancet*, στο Department of History, μια συνοπτική αλλά περιεκτική περιγραφή της προσφοράς του με τίτλο: John Lycoudis: an unappreciated discoverer of the cause and treatment of peptic ulcer disease. Το 2000 στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Πατρών έγινε τιμητική εκδήλωση για την προσφορά του. Την ίδια χρονιά η ΙΑΤΡΙΚΗ δημοσιεύει σε μετάφραση το άρθρο από το *The Lancet*. Το 2002 ο Marshall εντυπωσιασμένος από το άρθρο και έχοντας αντιμετωπίσει παρόμοια συμπεριφορά από το ιατρικό κατεστημένο της Αυστραλίας αφιερώνει ένα εκτεταμένο κείμενο για τον Λυκούδη στο βιβλίο του *Helicobacter Pioneers: Firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982* με τίτλο: John Lycoudis: The general practitioner in Greece who in 1958 discovered the cause of, and a treatment for, peptic ulcer disease. Στις διάφορες ομιλίες του ο Marshall αναφερόταν πάντα στον Λυκούδη. Μια από αυτές τις παρουσιάσεις υπάρχει στο

διαδίκτυο με τίτλο *The History and Future of Helicobacter pylori*. Στο διαδίκτυο και στη Wikipedia υπάρχει επίσης λεπτομερής αναφορά στο έργο του Λυκούδη.

Μετά την απονομή του βραβείου Nobel 2005 στους B Marshall and R Warren ο Λυκούδης γίνεται ευρύτερα γνωστός. Στην Αυστραλία σε εθνικό δίκτυο υπήρξε ραδιοφωνική παρουσία της προσφοράς του διάρκειας μιας ώρας. Στην Ελλάδα άρχισε η παρουσία του έργου του στο τύπο με ολοσέλιδες αναφορές (ΕΛΕΥΘΕΡΟΤΥΠΙΑ, ΒΗΜΑ, ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΗ) και σε περιφερικούς ραδιοφωνικούς σταθμούς. Ήδη ευρίσκεται σε εξέλιξη διαδικασία βράβευσης του από την Ακαδημία Αθηνών.

Η ιστορική αποτίμηση

- Η μεγαλύτερη ιατρική ανακάλυψη στη νεότερη Ελλάδα.
- Ένας μεγάλος θρίαμβος του μεγαλείου της κλινικής σκέψης του 20ου αιώνα.
- Είναι ικανή η Ελλάδα να προλάβει την επανάληψη τέτοιων φαινομένων (;) γιατί αυτή τη στιγμή είναι βέβαιο ότι κάπου κάποιος νέος Λυκούδης ασφουκτιά.

Το μέλλον

ELGACO: Μετά την δικαίωση του EL και του GA μήπως είμαστε κοντά και στη δικαίωση του CO (;), όπως διαφαίνεται στο αφιέρωμα του περιοδικού της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας, AGA Perspectives, October/November 2005 με τίτλο: Does bacterial overgrowth play a role in IBS;

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Buckley MJ, O' Morain CA. *Helicobacter* biology-discovery. Br Med Bull 1998;54:7-16.
- Fremont-Smith P. The new germ theory. The Atlantic Monthly 1999;283:10.
- Kidd M, Modlin IM. A century of *Helicobacter pylori*: paradigms lost-paradigms-regained. Digestion 1998;59:1-15.
- Larkin M. Kimler McCully: Pioneer of the homocysteine theory. Lancet 1998;352:1364.
- Λυκούδης ΙΝ. Η αλήθεια δια το έλκος στομάχου δωδεκαδακτύλου. Αθήνα: Ελλάδα, 1966.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-1315.
- Moynihan B. Duodenal ulcer. Practitioner 1907;76:249.
- McNulty CA. The discovery of campylobacter-like organisms. Curr Top Microbiol Immunol 1999;241:1-9.
- Spiro HM. Peptic ulcer: Moynihan's or Marshall's disease? Lancet 1998;352:645-646.
- Rigas B, Feretis C, Papavassiliou ED. John Lycoudis: an unappreciated discoverer of the cause and treatment of peptic ulcer disease. Lancet 1999;354:1634-1635.

- Rigas B, Papavassiliou ED. John Lycoudis: The general practitioner in Greece who in 1958 discovered the cause of, and a treatment for, peptic ulcer disease. In: Marshall B, ed, Helicobacter pioneers: Firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982. Blackwell Publishing 2002: 75-87.
- Ρήγας Β, Φερέτης Χ, Παπαβασιλείου ΕΔ. Ιωάννης Λυκούδης: Ο παραγνωρισμένος Έλληνας ιατρός που ανακάλυψε την αιτία και τη θεραπεία του πεπτικού έλκους. Ιατρική 2000;77:75-78 (μεταφρασμένη αναδημοσίευση από το The Lancet).
- Ενημέρωση των γιατρών. Ενημερωτικό δελτίο του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών. Απρίλιος/Μάιος 2006, σελ. 58.