

PORUCHY KOGNITÍVNYCH FUNKCIÍ U PACIENTOV SO SCLEROSIS MULTIPLEX

Eleonóra Klímová

Neurologická klinika FNŠP J. A. Reimana a Fakulty zdravotníctva Prešovskej univerzity, Prešov

Via pract., 2008, roč. 5 (S4): 36–41

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je zápalové a degeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), ktoré vedie k fyzickej a psychickej invalidite. Pre prirodzený priebeh ochorenia je typický progresívny nárast funkčnej nespôsobilosti, s potrebou asistenčnej pomôcky približne u 50 % pacientov po 15 rokoch jeho trvania.

Na rozdiel od narastajúceho fyzického deficitu, ktorý neujde pozornosti ošetrojúceho lekára, je dopad SM na kognitívne funkcie pacienta často nepovšimnutý, ba až podceňovaný. Faktom však je, že pri bežnom neurologickom vyšetrení je u týchto chorých ťažko rozoznať kognitívnu dysfunkciu (KD), pretože ich všeobecná inteligencia a fatické funkcie zostávajú väčšinou zachované. V priebehu posledných 15 rokov bol zaznamenaný významný rozvoj v detekcii, kvantifikácii a monitorovaní kognitívnych schopností u pacientov so SM. Použitie nových, vysoko senzitivných neuropsychologických testov, špeciálne zstrojených na odhalenie najčastejších kognitívnych porúch u SM v klinických štúdiách potvrdilo, že viac než 60 % pacientov má niektorý druh kognitívneho deficitu. Tento deficit môže byť rôzne závažný, najčastejšie sa prejaví v oblasti pracovnej pamäti, pozornosti, rýchlosti spracovania informácií, výkonových funkcií a zrakového priestorového vnímania (1). Diagnostika kognitívnych porúch je dôležitá z dôvodov možnej psychologicko-terapeutickej intervencie a rehabilitácie. Ide o závažný psychosociálny problém, pretože s vývojom porúch kognitívnych funkcií dochádza ku zníženej schopnosti udržať si zamestnanie. Pritom s postupom rokov, po ktoré choroba trvá, rastie aj finančná náročnosť choroby, zdravotnej a sociálnej starostlivosti (2).

Kognitívna dysfunkcia a SM

Sclerosis multiplex postihuje predovšetkým mladých dospelých a ľudí v produktívnom veku. Kognitívne poškodenie je u nich možné zistiť už vo včasných fázach choroby, rovnako ako aj u chorých s dlhotrvajúcou chorobou a závažným stupňom funkčného zneschopenia (disabilitou). Doteraz však ani jediná klinická štúdia nepodala štatisticky významné dôkazy o súvislosti medzi kognitívnu dysfunkciou a charakteristikami choroby, akými sú napr. forma SM alebo jej trvanie. U väčšiny pacientov so SM je pre ich kognitívnu dysfunkciu typické selektívne poškodenie niektorých funkcií s relatívnym ušetrením ostatných (1).

Príčiny vzniku kognitívnych porúch (KP) u SM je možné rozdeliť do dvoch kategórií:

- **Hlavná príčina – dopad SM na pacienta**

Vznik KP chápeme v tomto prípade ako priamy následok patologicko-anatomických zmien mozgu – demyelinizácie a rozpadu neurónov, ku ktorým u SM dochádza. Demyelinizačné lézie sú vo všeobecnosti multifokálne, ich počet a lokalizácia je u každého pacienta iná, a tak sa aj vzorce kognitívnych deficitov môžu u jednotlivcov významne meniť. Štúdie s využitím magnetickej rezonancie (MR) dokázali, že KP korelujú s mierou postihnutia bielej hmoty. Predilekčne sú postihnuté oblasti *corpus callosum*, extenzívna demyelinizácia postihuje aj okruhy spájajúce prefrontálne a subkortikálne oblasti, typické sú veľké splyvajúce periventrikulárne lézie. Ich maximum frontálne koreluje s nižším skóre dosiahnutým vo *Wisconsin Card Sorting* teste. Taktiež šírka tretej komory a redukcia regionálnej mozgovej aktivity vo frontálnej a ľavej temporálnej oblasti, meraná pomocou SPECT (*Single Proton Emission Tomography*) koreluje s väč-

šou mierou kognitívneho deficitu, prejavujúceho sa predovšetkým vo verbálnej plynulosti a verbálnej pamäti (3). Neurozobrazovacie štúdie v posledných rokoch potvrdili, že KP korelujú významne nielen so spomínanými makroskopickými zmenami mozgu a mozgovou atrofiou, ale dokonca už s mikroskopickým poškodením ešte tzv. „normálne vyzerajúcej bielej hmoty“. Na mentálnej dysfunkcii pacientov so SM sa podieľajú aj lézie sivej hmoty, čím prestáva byť ich neuropsychologický deficit len následkom subkortikálneho poškodenia (formou „subkortikálnej demencie“), ako sa doteraz tradovalo. V kontexte týchto poznatkov navrhujú citovaní autori po porovnaní neuropsychologických náleзов u pacientov so SM a u chorých s inými neurologickými ochoreniami, ktoré tiež vyvolávajú kognitívne poškodenie, zavedenie odborného termínu **Multiple Disconnection Syndrome**. Tento syndróm by mal byť popisom tých KP, s ktorými sa u SM stretávame (4).

• **Druhotné príčiny – dopad SM na pacienta**

Pomerne kontroverzné sú názory na podiel depresie, úzkosti, stresu a únavy na narastajúci kognitívny deficit u pacientov so SM. Uvedené symptómy sa objavujú u väčšiny osôb so SM v rôznom čase v priebehu trvania choroby. Závažná klinická depresia môže byť spojená s miernym kognitívnym deficitom u psychiatrickej populácie, ale väčšina štúdií sledujúca tento problém u SM nepotvrdila vzťah medzi depresiou a kognitívnym deficitom. Metaanalýzou známych prác z literatúry u pacientov so SM a dysfunkciou pamäti, bola nájdená v 10 štúdiách štatisticky významná korelácia ($r = 0,64$) medzi depresiou a deficitom pracovnej pamäti, ale žiaden štatistický korelát medzi depresiou a krátko alebo dlhodobou pamäťou. Depresia sama o sebe nevysvetľuje extenzívny rozvoj kognitívnych zmien, ktoré je možné u SM zistiť, i keď manažment depresie a psychoterapia môžu významne zlepšiť priebeh ochorenia. Podiel úzkosti a stresu na kognitívny výkon u pacientov so SM nebol doteraz zisťovaný, ale aj u zdravej populácie môžu tieto symptómy narušiť niektoré kognitívne funkcie, obzvlášť pozornosť, koncentráciu a pamäť. Vzťah medzi únavou u SM a kognitívnou dysfunkciou je veľmi zložitý a v mnohom doteraz neobjasnený (3).

Typy kognitívneho deficitu u SM

Kognitívny deficit u pacientov so SM nachádzame v oblasti **pracovnej pamäti, pozornosti, rýchlosti spracovania informácií, výkonových funkcií**

Tabuľka 1. Najčastejšie poškodené kognitívne funkcie u pacientov so SM (3).

- Pamäť (pracovná pamäť a sekundárna pamäť)
- Abstraktné myslenie a tvorba úsudkov
- Pozornosť a koncentrácia
- Rýchlosť spracovania informácií
- Plynulosť reči
- Zrakovo-priestorové vnímanie

a zrakovo-priestorového vnímania (tabuľka 1). Pravdepodobne je u nich najčastejšie poškodená zrakovo-priestorová doména, popísané boli veľké rozdiely vo výkone zrakovo-priestorových testov. Abnormity boli zistené u pacientov so SM a kognitívnym poškodením, ale aj u kognitívne intaktných osôb so SM. Tento nález môže byť v priamom súvisi s poškodením prednej časti zrakovej dráhy. Fatické funkcie a všeobecná inteligencia sú typicky ušetrené (1), i keď v najnovšej štúdií (5) zisťujúcej kognitívne poškodenie u detí a adolescentov trpiacich touto chorobou, sa nízke IQ (menej ako 90) ukázalo ako štatisticky významný ukazovateľ vzniku KP a ich následného rozvoja.

Všetky typy KP sa môžu vyskytnúť u relabujúco/remitujúcej SM (RRSM), predsa však úbytok pamäti a abstraktno-koncepčného myslenia je výraznejší u pacientov s progresívnym priebehom choroby. Približne u 10 – 15 % chorých môže rozsah poškodenia kognitívnych funkcií vyústiť až do klinickej diagnózy demencie pri SM. Títo pacienti však mávajú väčšinou aj rôzne neuropsychiatrické komplikácie a zmeny osobnosti (1).

Magnetická rezonancia a SM

Dostupnosťou **magnetickej rezonancie (MR)** sa podstatne zlepšila diagnostika mnohých ochorení CNS. Oblasť, v ktorej získavame najmä vďaka využitiu nových MR metódik stále viac cenných informácií o patogeneze ochorenia, morfológických zmenách mozgu i mechanizmoch spôsobujúcich trvalú invaliditu, je SM a jej podobné ochorenia bielej hmoty. Stále pribúdajúce vedecké dôkazy (overené v štúdiách pacientov so SM post mortem, ako aj s využitím kvantitatívnej MR) nám dnes umožňujú **charakterizovať SM**:

- ako ochorenie, ktoré je výsledkom zápalovej demyelinizácie a neurodegenerácie;
- neurodegenerácia začína vo veľmi včasnom štádiu ochorenia;

- zápalová demyelinizácia a strata axónov sú dva patologické aspekty choroby, ktoré prispievajú k rozvoju pacientových symptómov a disability (6).

Difúzne štrukturálne poškodenie tkaniva

Výsledkom SM, viditeľným pri vyšetrení mozgu konvenčnou MR v T2 váženom obraze (T2VO), sú pre ochorenie typické ložiskové zmeny bielej hmoty, ktoré sú však už „špičkou ľadovca“. Omnoho závažnejšia je difúzna patológia bielej hmoty, ktorá zostáva pri tomto type MR zobrazenia skrytá. Tento „skrytý“ komponent SM patológie (označovaný ako tzv. normálne vyzerajúca biela hmota mozgu) je pozorovaný u všetkých fenotypov SM, vrátane pacientov po prekonanom klinicky izolovanom syndróme (*clinically isolated syndrome* – CIS), s vysokým rizikom rozvoja do klinicky potvrdenej SM. Je dokázané, že progresia týchto „skrytých“ abnormalít bielej hmoty mozgu má signifikantnejší dopad na klinickú manifestáciu ochorenia a vznik kognitívneho deficitu, než celkový počet T2 vážených lézií pri konvenčnej MR. Pôvod týchto zmien nie je doteraz úplne objasnený, ale sa predpokladá, že je sekundárnym výsledkom Wallerovej degenerácie, ktorej podliehajú nervové vlákna prechádzajúce cez veľké lézie v bielej hmote mozgu. MR vyšetrenia *post mortem* i kvantitatívna MR potvrdili u ochorenia aj poškodenie sivej hmoty, preto sa dnes dívame na SM ako na **globálnu mozgovú patológiu**, a to u všetkých fenotypov ochorenia.

Ponúka sa určitá podobnosť medzi SM a Alzheimerovou demenciou (AD), u ktorej má patologický proces dopad na sivú i bielu hmotu. Niekoľko klinických štúdií, so špeciálnym cieľom objasniť úlohu abnormalít bielej hmoty rôzneho pôvodu, ukázalo, že oblasti bielej hmoty spojené s asociačnou kórou sú práve tými miestami tkanivového poškodenia, ktoré sa pri vyšetrení konvenčnou MR nedajú zobrazíť. Tieto štúdie zistili aj štatisticky významnú koreláciu medzi rozsahom a závažnosťou poškodenia bielej hmoty a kognitívnym deficitom u AD (6).

Kortikálna plasticita

Funkčná kortikálna reorganizácia, ktorá je u SM pozorovaná, má pravdepodobne dôležitú úlohu v limitovaní dopadu ireverzibilného tkanivového poškodenia na následný klinický priebeh choroby. Je základom pre rozvoj nových liečebných stratégií, ktoré sú zamerané na vyčerpanie všetkých prirodzených schopností ľudského mozgu „odpovedať“ na poško-

denie spôsobené chorobou a tým redukovať alebo oddialiť vznik trvalej disability.

Početné štúdie s perifúznou MR u pacientov s AD dokazujú, že aj u nich prebieha kortikálna reorganizácia. Keď títo chorí vykonávajú kognitívnu úlohu, aktivujú väčšie kortikálne oblasti než kognitívne intaktné staré osoby. Predpokladá sa, že takáto kortikálna reorganizácia predstavuje pokus mozgu kompenzovať zníženú funkciu v oblastiach viac postihnutých patologickým procesom prostredníctvom aktívneho „náboru“ tých, ktoré sú doteraz menej poškodené (6).

Genetika a kognitívna dysfunkcia u SM

Apolipoprotein E (APOE) je hlavným apolipoproteínom v CNS, ktorý umožňuje redistribúciu tukov cez LDL receptor. Zohráva rozhodujúcu úlohu v transporte cholesterolu a má priamy vplyv na neuronálnu obnovu a remyelinizáciu. U ľudí poznáme tri izoformy APOE: -ε2, -ε3 a -ε4. Každá z izoform má rozdielny priamy účinok na neuróny CNS. Úloha genetického polymorfizmu APOE je u neurodegeneratívnych ochorení spojených s kognitívnym deficitom, akým je napr. AD dobre známa. Prítomnosť alely APOE-ε4 je považovaná za jeden z rizikových faktorov jej vzniku (7). Akú úlohu zohráva polymorfizmus APOE u pacientov so SM, doteraz nie je objasnené. Správy poukazujúce na možný súvis medzi prítomnosťou alely APOE-ε4 u pacientov so SM a ich fyzickou dysfunkciou sú protikladné, ale vzťah medzi týmito polymorfizmom a závažnou kognitívnou disability môže byť jasnejší. V roku 2007 vyšetroval Parmenter a spol. (1) 263 pacientov so SM, medzi ktorými malo dvakrát viac pacientov so závažným kognitívnym poškodením prítomnú alelu APOEε-4. Obdobné výsledky publikovali aj Shi a spol. (7). Dokázali štatisticky významné spojenie medzi prítomnosťou alely APOEε-4 a kognitívnou dysfunkciou u pacientov so SM, obzvlášť v doménach učenia sa a pamäti. V ich súbore chorých mala polovica mladších pacientov (31 – 40-ročných) s kognitívnym deficitom dokázanú pozitívitu APOEε-4.

Možnosti liečebného ovplyvnenia kognitívnych porúch u SM

Farmakoterapia

V priebehu posledných rokov sa manažment liečby SM úplne zmenil. Dnes je **imunomodulačná lieč-**

ba pacientov s RRSM terapeutickým štandardom. K dispozícii máme **3 prípravky interferónu-beta (IFN β), glatirameracetát, mitoxantrón, natalizumab**, liekom voľby sú aj **intravenózne imunoglobulíny (IVIG)**. Pre posúdenie liečebného efektu toho ktorého imunomodulátora používame v praxi okrem klinického nálezu v prvom rade konvenčnú MR, ako jedno z hlavných kritérií jeho úspešnosti. Je namieste pripomenúť, že doteraz všetky uskutočnené štúdie, testujúce efekt jednotlivých imunomodulátorov u RRSM pred ich zavedením do praxe, mali výstupné ciele zamerané na zstavenie stupňa spomalenia progresie fyzického zneschopenia (vyjadrené zmenou Kurtzkeho stupnice funkčnej nespôsobilosti, *Expanded Disability Status Scale* – EDSS), zníženie ročného priemerného počtu relapsov a redukciu nových demyelinizačných lézií v T2VO za sledované obdobie štúdie. Prác sledujúcich dopad imunomodulačnej liečby na kognitívne funkcie pacientov so SM je v literatúre menej, a aj v nich môže heterogenita pacientov skresľovať signifikantnosť výsledkov. Nepochybne však včasné začatie liečby liekmi modifikujúcimi priebeh ochorenia môže oddialiť vznik kognitívneho poškodenia alebo spomalí jeho progresiu u SM pacientov, v súlade s ich priaznivým efektom na disabilitu i MR parametre (8).

Podávanie IFN β -1a, Avonex® 1 x týždenne po dobu dvoch rokov viedlo u liečených pacientov s RRSM v porovnaní s placebovou skupinou k zlepšeniu výkonových funkcií, pamäti a pozornosti (9), známy je aj určitý benefit liečby IFN β -1 b na kognitívne postihnutie (10). Dopad 12-mesačnej liečby IFN β -1a, Avonex® na kvalitu života 1157 pacientov s RRSM hodnotili Putzki a spol. (11). U približne 50 % pacientov ochorenie netrvalo viac než rok pred zaradením do štúdie (priemerné trvanie ochorenia – 39,4 mesiaca) a 48 % z nich malo EDSS < 2,0 (priemerné EDSS 2,07). Použitý bol dotazník EuroQoL – EQ-5D, ktorý je založený na odpovediach zahrňujúcich 5 domén – pohyblivosť, samostatnosť, bežné denné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia. Aj keď v tejto štúdii neboli u pacientov vyšetrované kognitívne funkcie, z jej výsledkov je zaujímavé, že už krátkodobé trvanie choroby má závažný dopad na pracovný potenciál a následnú schopnosť pracovať, a to aj napriek nízkej fyzickej disabilite pacientov.

Štúdie sledujúce efekt liečby glatirameracetátom alebo IVIG nepotvrdili žiadne rozdiely v kognitívnych

parametroch medzi skupinou liečených pacientov a kontrolami (8). Natalizumab je prvou monoklonovou protilátkou v liečbe SM. V randomizovanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej III. fáze klinického skúšania (štúdia AFFIRM) bola úspešnosť natalizumabu na priebeh RRSM posudzovaná okrem iných parametrov aj pomocou MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Tento zložený hodnotiaci systém posudzuje pomocou špeciálnych testov funkčnosť horných a dolných končatín, ako aj kognitívne funkcie. Priaznivé výsledky v prospech liečených pacientov v porovnaní s placebovou skupinou boli dosiahnuté vo všetkých jeho zložkách. Pri hodnotení efektu liečby na spomalenie progresie zneschopenia po 120 týždňoch trvania štúdie vyjadrené zmenami EDSS a MSFC bol MSFC v porovnaní s EDSS štatisticky významnejším ukazovateľom prebiehajúcich zmien ($r = 0,27, p < 0,001$) (12). V súčasnosti je málo dostupných informácií o úspešnosti symptomatickej liečby kognitívneho deficitu u SM. Dávnejšie pilotné štúdie, realizované u malej skupiny pacientov so SM poukázali na priaznivý efekt fyzostigminu na zlepšenie pamäti, ale pre vedľajšie účinky je jeho použitie obmedzené. Určité úspechy v zlepšení učenia sa a pamäti boli dosiahnuté aj pri použití inhibítora acetylcholinesterázy – donepezilu. Pokiaľ ide o doplnkovú a alternatívnu medicínu, v literatúre je správa o možnom efekte ginkga (EGb 761) na únavu a mentálnu flexibilitu (8).

Kognitívna rehabilitácia

Kognitívna rehabilitácia (KR) by mala byť súčasťou komplexnej liečby SM a mala byť začať čo najskôr po stanovení diagnózy. KR sleduje dva ciele – regeneráciu a kompenzáciu.

Regeneračná KR, založená na poznatkoch o plasticite ľudského mozgu, je zameraná na obnovu alebo posilnenie poškodených funkcií využívajúc priame tréningové procedúry, akými sú neustále cvičenia pamäti alebo cvičenia zlepšujúce pozornosť a koncentráciu, so stupňujúcimi sa nárokmi na pacienta.

Kompenzačná KR sa nesnaží o obnovu poškodených funkcií, jej cieľom je naučiť chorých lepšie využívať určité navrhnuté metódy a postupy, akými sú napr. pokyny na organizáciu bežných denných činností v domácnosti, návrhy spoločenských aktivít a pod. Väčšina kognitívnych programov je kombináciou oboch spôsobov KR do uceleného individuálneho programu pre

využitie v praxi. Okrem pacienta by sa na nich mali podieľať aj členovia rodiny a opatrovatelia (3).

Záver

Sclerosis multiplex je neurozápalové a neurodegeneratívne ochorenie. Kognitívne poškodenie sa vyskytuje u 40–60 % pacientov so SM. Kognitívna dysfunkcia nie je neznáma už u pacientov vo včasnom štádiu ochorenia a jej dopad na spoločenský a pracovný život týchto ľudí nie je možné podceňovať – aj keď je SM je vnímaná predovšetkým ako ochorenie spôsobujúce motorický neurologický deficit. Nárast kognitívneho deficitu je považovaný za významný a nezávislý ukazovateľ pacientovho hendikepu v práci i v sociálnych aktivitách a na jeho vzniku sa podieľa väčšou mierou než stupeň fyzického poškodenia, vyjadrený Kurtzkeho EDSS stupnicou. V priebehu ďalších rokov trvania ochorenia majú neurologický a kognitívny deficit tendenciu sumarizovať svoj dopad

na pacienta, a tak kognitívne defekty, spolu s neurologickou disabilitou, predstavujú základné determinanty pacientovho hendikapu (7).

Aj keď je diagnostika kognitívnych porúch doménu psychológov, cieľom tejto práce bolo poukázať na klinickú závažnosť kognitívnych porúch u pacientov so SM, ich etiopatogenézu i možnosti liečebného ovplyvnenia. Citované práce nám nepochybne poskytnú dostatok podnetov na zlepšenie komplexnej starostlivosti o chorých so sclerosis multiplex v bežnej praxi.

doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.

Neurologická klinika FN sP J. A. Reimana a Fakulty zdravotníctva Prešovskej univerzity v Prešove
Hollého 14, 081 81 Prešov
e-mail: eklimova@stonline.sk

Literatúra

1. Grazioli E, E Yeh A, Benedict HBR et al. Cognitive Dysfunction in MS: Bridging the Gap Between Neurocognitive Deficits, Neuropsychological Batteries and MRI. *Future Neurol* 2008; 3 (1): 49–59.
2. Čechová Z. Kognitívne poruchy u neuroimunologických onemocnění. In: Havrdová E, Ed. *Neuroimmunologie 1*. vyd. Maxdorf Praha; 2002: 420.
3. LaRocca NG. Cognitive and Emotional Disorders. In: Burks JS, Johnson KP, Eds. *Multiple sclerosis. Diagnosis, Medical Management, and Rehabilitation 1*. vyd. Demos New York; 2000: 405–423.
4. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70: 1891–1897.
5. Calabrese P, Penner IK. Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a „multiple disconnection syndrome?“ *J Neurol* 2007; 254 (Suppl. 2): II/18–II/21.
6. Frisoni GB, Filippi M. Multiple Sclerosis and Alzheimer Disease through the Looking Glass of MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2488–2491.
7. Shi J, Zhao CB, Vollmer TL et al. APOE ϵ 4 allele is associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 185–200.
8. Winkelman A, Engel C, Apel A, Zettl U. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl.2): II/35–II/42.
9. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD et al. Neuropsychological Effects of Interferon β -1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48 (6): 885–892.
10. Barak Y, Achiron A. Effect of interferon β -1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47: 11–14.
11. Putzki N, Schickmaier P, Niemczyk G, Hartung HP and the „Mensch im Mittelpunkt Study Group“. Quality of life in 1000 patients with relapsing remitting MS and the impact of treatment initiation with interferon beta-1a intramuscular. Poster P 05.076, 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, April 12th-9th 2008, Chicago, USA.
12. Lublin FD, O'Connor PW, Havrdová E, Hutchinson M et al. The Effects of Natalizumab on Disability Progression in the AFFIRM Study: Correlation Between Changes in Multiple Sclerosis Functional Composite and Expanded Disability Status Scale Scores. Poster No 580. 21th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 28–October 1, 2005, Thessaloniki, Grécko.