


# Multipl Sklerozda Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri ve Bilişsel Bozukluk

## Functional Connectivity Alterations and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis

 Sena Kıcıklar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi, İstanbul

### ÖZ

Genç yetişkinlerde engelliliğin en yaygın nörolojik nedenlerinden biri olan multipl skleroz (MS), denge ile ilgili semptomlar, yorgunluk ve görsel semptomlara ek olarak bilişsel eksikliklerle karakterizedir. Hastalar başta bilgi işleme hızı olmak üzere hafıza, öğrenme, yürütücü işlevler ve dikkat gibi farklı bilişsel alanlarda zorluklar yaşamaktadır. Mevcut geleneksel görüntüleme yöntemleri bilişsel bozuklukları aydınlatmak için yetersizdir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile elde edilen beyindeki yapısal değişiklikler, tüm bilişsel eksiklikleri açıklamada yüksek bir korelasyona sahip değildir. Bu nedenle, beyin işlevlerini daha bütüncül bir bakış açısıyla ele alan bağlantısallık temelli yaklaşımlar bilişsel işlevlerin açıklanmasında ön plana çıkmaktadır. Dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme aracılığıyla fonksiyonel bağlantısallık temelli yaklaşımlarla bilişsel eksikliklerin büyük ölçekli fonksiyonel ağlarla ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları bilişsel işlevleri açıklamada başarılı olsa da bulgular homojen değildir. Bu derlemenin amacı, klinik-görüntüleme uyumsuzluğunu anlamada işlevsel bağlantı temelli yaklaşımların katkısını analiz etmek ve MS hastalarında sıklıkla görülen bilişsel işlev bozukluklarının geleneksel yapısal görüntüleme teknikleriyle yalnızca kısmen açıklanabildiğini göstermektir. Bu bakımdan, çalışma son on beş yılda yayınlanan literatürün gözden geçirilmesine dayalı bir naratif derlemedir. Bilişsel işlevlerin açıklanmasında fonksiyonel bağlantısallığın önemine değinilirken, bu çalışmanın bulgularının bilişsel rezerv gibi bireysel faktörlerden etkilenebileceği de vurgulanmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Multipl skleroz, bilişsel bozukluk, fonksiyonel bağlantısallık, klinik-radyolojik paradoks

### ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS), one of the most common neurological causes of disability in young adults, is characterized by cognitive deficits in addition to balance-related symptoms, fatigue, and visual symptoms. Patients have difficulties in different cognitive domains such as memory, learning, executive functions, and attention, especially information processing speed. Current conventional imaging methods are insufficient to elucidate cognitive impairments. Structural alterations in the brain obtained by magnetic resonance imaging (MRI) do not have a high correlation in explaining all cognitive deficits. Therefore, connectivity-based approaches that address brain functions in a more holistic perspective come to the forefront in explaining cognitive functions. The relationship of cognitive deficits with large-scale functional networks through functional connectivity-based approaches via resting-state functional magnetic resonance imaging has begun to be investigated. Although functional connectivity (FC) studies are successful in explaining cognitive functions, the findings are not homogenous. The aim of this review is to analyse the contribution of functional connectivity-based approaches in understanding the clinical-imaging mismatch and to show that cognitive dysfunctions frequently seen in MS patients can only be partially explained by conventional structural imaging techniques. In this respect, this study is a narrative review based on a review of the literature published in the last fifteen years. While the importance of FC in explaining cognitive functions is mentioned, it is also emphasized that the findings of this study may be affected by individual factors such as cognitive reserve.

**Keywords:** Multiple sclerosis, cognitive impairment, functional connectivity, clinico-radiological paradox

## Giriş

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen, miyelin kılıflarının tahribatına yol açan ve genellikle 20 ila 40 yaş arası genç yetişkinleri etkileyen kronik bir otoimmün hastalıktır (Naseri ve ark. 2021, Khan ve Hashim 2025). Hastalık, bağışıklık aracılı inflamasyon ve miyelin kılıfında aksonal hasar ile ilerlemekte ve sinir iletiminde gecikme veya engellenme ile sonuçlanmaktadır. 2021 raporlarına göre, dünya çapında yaklaşık 1,9 milyon MS hastası bulunmaktadır; kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre yaklaşık iki kat daha yüksektir (kadınlar 32,3, erkekler 15,6/100.000) (Khan ve Hashim 2025). Türkiye'de de prevalansı yüksektir: son çalışmalarda MS prevalansının 100.000'de yaklaşık 96,4 olduğu ve kadın/erkek oranının 2.1 olduğu bildirilmiştir (Öztürk ve ark. 2024).

MS'in semptom yelpazesi çok geniştir. Görme bozuklukları (örneğin, optik nörit nedeniyle bulanık görme, çift görme), motor sistem semptomları (kas güçsüzlüğü, parezi), duyu kaybı (uyuşma, karıncalanma), denge-koordinasyon sorunları (ataksi, titreme) ve beyin sapı bulguları (görme yollarında bozukluk, yutma veya konuşma güçlükleri) MS'de sık görülen semptomlardır (Khan ve Hashim 2025). Mesane-bağırsak disfonksiyonu, cinsel disfonksiyon ve şiddetli yorgunluk da MS'in yaygın semptomları arasındadır. Psiko-duygusal semptomlar da hastaların yaşamlarında önemli bir rol oynar; depresyon, anksiyete ve kronik ağrı gibi semptomlar, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen diğer önemli bulgulardır (Gomez-Melero ve ark. 2024).

MS'in üç ana klinik seyir alt tipi vardır: sekonder progresif MS (SPMS), tekrarlayan-düzelen MS (RRMS) ve primer progresif MS (PPMS). Çoğu hasta, başlangıçta nöksler (ataklar) ve iyileşme dönemleri ile karakterize edilen RRMS formu ile başvuruda bulunmaktadır (Brochet ve ark. 2022). RRMS döneminde, nöksler arasında kısmi veya tam nörolojik iyileşme gözlenmektedir. Tekrarlayan ve düzelen MS fazının sonunda, bazı RRMS hastaları zamanla ilerleyen bir faz olan SPMS formuna geçmektedir (Scalfari ve ark. 2014). SPMS'de düzensiz ataklar azalmakta; bunun yerine, giderek artan bir engel gelişmektedir. Öte yandan, PPMS başlangıcından itibaren sürekli kötüleşen bir seyir görülmektedir.

MS, çok çeşitli semptomlara sahip, motor-duygusal ve bilişsel-sosyal boyutları içeren çok yönlü bir hastalıktır (Gomez-Melero ve ark. 2024, Khan ve Hashim 2025). MS'in klinik alt tiplerindeki heterojenlik, motor ve duygusal semptomlarla sınırlı değildir ve bilişsel işlevleri de çeşitli derecelerde etkilemektedir. Bilişsel becerilerdeki eksiklikler, hastaların ilk etapta şikayet ettikleri semptomlar arasında yer almamasına rağmen, birçok kişide bilişsel yeteneklerde bozulma bildirilmektedir. Araştırmalar, MS'li bireylerin %40-70'inin çeşitli düzeylerde bilişsel bozukluk gösterdiğini ortaya koymuştur (Lechner-Scott ve ark. 2023). Ayrıca, bilişsel bozuklukların sıklığı alt tiplere göre farklılık göstermektedir: RRMS hastalarının %30-45'inde ve SPMS hastalarının %50-75'inde görülmektedir (Benedict ve ark., 2020). Bilişsel işlevler arasında, işlem hızı ve epizodik bellek en sık etkilenen alanlar olarak bildirilmektedir (Benedict ve ark. 2020). Bununla birlikte, görsel bellek ve yürütücü işlevler, dikkat süreçleri ve sözel akıcılık gibi üst düzey bilişsel işlevler de birçok hastada bozulabilmektedir (Benedict ve ark. 2006a).

İlginç bir şekilde, MS hastalarında gözlenen bilişsel semptomların yoğunluğu, lezyon yükü veya beyin atrofisi gibi geleneksel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ölçümleriyle sıklıkla iyi bir şekilde açıklanamamaktadır; bu durum, klinik-radyolojik paradoks olarak bilinmektedir (Mollison ve ark. 2017). Bazı hastalar, minimal lezyon yüküne rağmen ciddi bilişsel bozukluklar sergileyebilirken, diğerleri çok sayıda lezyona rağmen bilişsel olarak korunmuş kalabilmektedirler. Görüntülemeye tespit edilen lezyonlar ile semptomlar arasındaki bu uyumsuzluk, geleneksel MRG bulgularının yetersizliğini göstermektedir. Bu durum, araştırmacıları beyin fonksiyonlarını daha bütünsel bir şekilde ele alan bağlantısallık tabanlı yaklaşımlara yöneltmiştir. Fonksiyonel bağlantısallık, beyindeki ağların dinamik etkileşimini ölçmeye olanak tanır ve böylece yapısal hasarın ve telafi edici mekanizmaların etkilerini daha iyi anlamamızı sağlar. Ayrıca, bilişsel işlevler tek bir beyin bölgesine bağlı olmadığından, ağlar arasındaki etkileşimler yoluyla gerçekleştiğinden, fonksiyonel bağlantısallık bu ağlar arasındaki karmaşık etkileşimleri ortaya çıkarır ve bireysel bölgesel lezyonları incelemek yerine bilişsel sistemik düzeyde anlamamızı sağlar.

Ayrıca, bilişsel rezerv gibi bireysel faktörlerin fonksiyonel bağlantısallık yapısını etkilediği bilinmektedir (Marques ve ark. 2016). Bu, beyin hasarına rağmen bilişsel işlevleri sürdürme kapasitesidir (Stern 2009). Yüksek bilişsel rezerve sahip bireylerin, beyin ağlarında fonksiyonel bağlantısallığı daha etkili bir şekilde

kullanarak bilişsel performanslarını sürdürdükleri gösterilmiştir (Franzmeier ve ark. 2017). Bu nedenle, fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarını değerlendirirken bireysel faktörleri dikkate almak önemlidir.

Bu naratif derlemenin amacı, MS hastalarında sıklıkla gözlenen bilişsel işlev bozukluklarının, geleneksel yapısal görüntüleme yöntemleriyle sınırlı bir şekilde açıklanabilen bir fenomen olduğunu göstermek ve bu klinik-görüntüleme uyumsuzluğunu anlamada fonksiyonel bağlantısallık temelli yaklaşımların katkılarını değerlendirmektir. Bu bağlamda, bilişsel süreçlerle ilişkili başlıca beyin ağlarında (Örn. varsayılan mod ağı (DMN), frontopariyetal ağ (FPN)) fonksiyonel bağlantısallık modellerindeki değişiklikler, dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarından elde edilen bulgular aracılığıyla sistematik olarak tartışılmaktadır. İnceleme, bu alandaki bulguları bütünsel bir bakış açısıyla sentezlemeyi ve bilişsel bozuklukların nörogörüntüleme temelli değerlendirilmesine ilişkin gelecekteki araştırmalara rehberlik etmeyi amaçlamaktadır. Literatür taraması PubMed, Scopus ve ScienceDirect veritabanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Arama stratejisi, "multipl skleroz", "bilişsel bozukluk", "fonksiyonel bağlantısallık", "dinlenme durumu fMRG", "beyin ağları" ve "bilişsel rezerv" anahtar kelimelerinin tek tek veya kombinasyon halinde kullanılmasıyla geliştirilmiştir. Arama, 2010 ile 2025 yılları arasında yayınlanan yayınlarla sınırlandırılmıştır. Çalışmalar, İngilizce yazılmış ve ulusal/uluslararası hakemli dergilerde yayınlanmış araştırmaları içermektedir.

## MS'te Bilişsel Bozukluklar

MS hastalarında bilişsel yeteneklerdeki eksiklikler, herhangi bir nörolojik eksiklik tespit edilmeden önce, hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkabilir (Benedict ve ark. 2017). MS'de bilişsel bozukluklar oldukça değişkendir ve kişiden kişiye farklılık gösterir (Benedict ve ark. 2020). Ancak, araştırmalar genel olarak bilgi işleme hızı ve belleğin (özellikle yeni öğrenilen bilgilerin hatırlanması) en sık etkilenen bilişsel alanlar olduğunu göstermektedir. MS'deki bilişsel bozukluklar, mesleki işlevselliği, sosyal yaşamı ve genel yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır (Macías Islas ve Ciampi 2019, Gomez-Melero ve ark. 2024). Örneğin, Macías Islas ve Ciampi (2019) geniş bir Avrupa kohortu üzerinde bir çalışma yürütmüş ve MS hastalarının yalnızca %35,8'inin istihdamda kalabildiğini, geri kalanının ise işgücü piyasasından ayrılmak zorunda kaldığını göstermiştir. Ayrıca, düşük ruh hali ve bilişsel bozukluklar (özellikle bellek, dikkat ve yavaşlama) MS hastalarında işle ilgili zorlukların en sık görülen nedenleri olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmayan veya düşük performans gösteren hastaların ekonomik bağımsızlıklarının azalması ve sosyal katılımlarının ve yaşam memnuniyetlerinin olumsuz etkilenmesi beklenmektedir.

Yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmalar, bilişsel işlev bozukluğunun önemli bir belirleyici faktör olduğunu ortaya koymaktadır (Gomez-Melero ve ark. 2024). MS'in fiziksel semptomları (motor kısıtlılık, görme bozukluğu vb.) yaşam kalitesini düşürse de bilişsel becerilerdeki azalma, depresyon, ağrı ve yorgunluk gibi ek faktörler genel işlevselliği ve psikososyal durumu daha da kötüleştirmektedir. Kısacası, MS'deki bilişsel işlev bozukluğu sadece nöropsikolojik test sonuçlarında düzensizliğe yol açmakla kalmaz, aynı zamanda günlük işlevsellik ve sosyal katılımında da önemli bir kayba neden olur.

## Öğrenme ve Bellek

Öğrenme ve bellek konusunda, MS hastaları genellikle yeni bilgileri kavramakta ve kodlamakta zorluk çekerken, öğrenilen bilgilerin uzun süreli saklanması genellikle nispeten iyi korunur (Benedict ve ark. 2020). Bilindiği gibi, belleğin birçok alt türü vardır ve MS'de, özellikle yeni sözel ve görsel bilgilerin öğrenilmesi/tekrarında eksiklikler görülür. Özellikle bu becerilere odaklanan çalışmalar, MS hastalarının kelime listelerini öğrenme gibi sözel bellek performansında ve şekilleri/sayıları öğrenme gibi görsel bellek performansında azalma olduğunu bildirmektedir (Benedict ve ark. 2020). Bununla birlikte, sözel bellekteki eksikliklerin daha sık ve daha derin olduğu rapor edilmektedir (Rogers ve Panegyres 2007).

## Dikkat ve Bilgi İşleme Süreçleri

MS'de dikkat süreçleri sıklıkla bozulur. Çalışmalar, hastaların %12-25'inin dikkat konusunda önemli zorluklar yaşadığını bildirmiştir (Benedict ve ark. 2020). Dikkat, sürekli, seçici ve bölünmüş gibi alt bileşenlere ayrılır

ve tüm alt bileşenlerin etkilendiğini gösteren farklı çalışmalar vardır (Oreja-Guevara ve ark. 2019). Bozulmalar, seçici dikkat ve bölünmüş dikkat gerektiren karmaşık görevlerde özellikle belirgindir; basit dikkat yeteneği çoğu hastada büyük ölçüde korunur (Benedict ve ark. 2020). Ek olarak, dikkat testlerindeki düşüş genellikle genel bilgi işleme hızındaki düşüşle aynı zamana denk gelir, bu da bilişsel işleme hızı çok yavaş olan bir hastada dikkat testlerinin de olumsuz etkilenmesinin beklenebileceği anlamına gelebilir. Bununla birlikte, bilişsel işleme hızı MS'de en çok etkilenen işlevlerden biridir ve MS'de bilişsel bozukluğun ana belirteci olduğu gösterilmiştir (Van Schependom ve ark. 2015). Migliore ve arkadaşlarına göre (2018), MS hastalarının %40-70'i aslında daha yavaş bilgi işleme hızına sahiptir. Bu nedenle, MS'de bilişsel taramaya yönelik yaygın bir yaklaşım, öncelikle hız testlerine odaklanmaktadır.

## Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler (planlama, problem çözme, çoklu görev, bilişsel esneklik ve inhibisyon kontrolü gibi üst düzey beceriler) de MS'de bozulabilir. Bu bilişsel alanda en sık görülen bozukluklar çalışma belleği, zihinsel esneklik, planlama, kategorizasyon ve davranışsal muhakemede görülür (Beatty ve Monson 1994, Rao 1995). Bu alandaki sorunlar genellikle hastalığın ilerleyici aşamalarıyla ilişkilidir. Diğer bilişsel işlevlere göre daha az sıklıkta görülmekle birlikte, yürütücü işlevlerindeki bozukluklar hastaların %15-28'inde bildirilmektedir (Benedict ve ark. 2020).

Yürütücü işlevdeki bozukluklar, farklı MS alt tiplerinde gözlemlenir. RRMS hastalarında planlama ve muhakeme, bilişsel esneklik, engelleme ve soyutlama becerilerine kıyasla daha iyi korunur (Cerezo ve ark. 2015). Yürütücü işlev bozukluğunun, RRMS hastalarına kıyasla PPMS hastalarında önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Ruet ve ark. 2013).

## MS'de Yapısal Bağlantısallık Değişimleri ve Biliş

MRG, MS hastalarının tanı kriterlerinin resmi bir parçası olan ve beyin hasarının düzeyini belirlemek için kullanılan önemli bir görüntüleme tekniğidir (Polman ve ark. 2011). Klinik uygulamada, geleneksel MRG teknikleri genellikle sadece MS değil, çeşitli hastalıklarda diğer nörolojik durumları değerlendirmek ve dışlamak için kullanılmaktadır (Messina ve Patti 2014).

MS hastalarının beyinleri üzerinde yapılan otopsi çalışmaları, demiyelinizasyonun MSS'nin tüm bölgelerinde, beyaz madde (WM) ve gri madde (GM) bölgelerinde meydana gelebileceğini göstermiştir (Staugaitis ve ark. 2012). GM atrofisi, hastalıkla ilişkili dejenerasyonun bir belirteçidir ve hastalığın erken evrelerinde kendini göstermektedir (Pirko ve ark. 2007). GM hacmini ölçmek için MRG kullanılmaktadır. GM atrofisinin ve atrofinin dağılımının değerlendirilmesi, bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Örneğin, Amato ve arkadaşları (2007), RRMS hastalarında kortikal atrofinin, sözel bellek, sözel akıcılık ve dikkat gibi bilişsel becerilerle ilişkili olduğunu ve 2,5 yıllık bir takipten sonra, kortikal hacimlerdeki değişikliğin bilişsel bozukluğu olan hastalarda daha derin olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada, korteks hacmi ile sözel ve görsel bellek ve bilgi işleme hızı arasında bir ilişki bulunmuş ve talamik atrofiyi yansıtan üçüncü ventrikül genişliğinin bilişsel bozukluğun bir belirteci olabileceği öne sürülmüştür (Benedict ve ark. 2006b).

WM yollarının mikroyapısal bütünlüğü, difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ile incelenebilmektedir. Bu teknik kullanılarak beyindeki su moleküllerinin difüzyonu ölçülür (Le Bihan 2003). WM bütünlüğü, en çok kullanılanlar ortalama difüzyon (MD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) dahil olmak üzere DTG ile yapılan çoklu ölçümlerle ortaya çıkar. Klinik uygulamada, MS dahil çeşitli nörolojik durumlarda FA'nın değişkenliği, beyaz madde patolojisinin bir göstergesi olarak yararlıdır (Sbardella ve ark. 2013).

Korpus kallozum, singulum ve posterior talamik yol da dahil olmak üzere bazı WM yolları için, daha önce FA'da azalma ve MD'de artış gözlemlenmiştir; bu anormallikler çeşitli nöropsikolojik testlerdeki bozukluklarla ilişkilidir (Dineen ve ark. 2009, Yu ve ark. 2012). Örneğin, Hulst ve ark. (2013) çalışmasında, bilişsel bozukluğu olan ve olmayan MS hastalarını karşılaştırarak FA değerleri değerlendirmiştir. Her iki MS grubunda da superior ve inferior longitudinal fasikulus, korpus kallozum, forseps majör, kortikospinal yollar, forniks ve singulumun dahil olduğu birkaç beyin bölgesinde FA'nın azaldığını, bilişsel bozukluğu olan

MS hastalarında ise durumun önemli ölçüde daha kötü olduğunu gözlemlemişlerdir. Beyin sapı, serebellum, talamus, uncinat fasikulus ve kortikal beyin bölgelerinde de WM bütünlüğünde bozulma bildirilmiştir.

WM ve GM'deki değişiklikler bilişsel becerileri belirli bir noktaya kadar açıklasa da birçok çalışma, MS'deki bilişsel bozukluğu doğru bir şekilde açıklamak, seyrini izlemek ve terapötik tedavilerin sonuçlarını değerlendirmek için tek bir modaliteye güvenmektense çok modaliteli bir görüntüleme stratejisinin gerekli olduğunu vurgulamaktadır (Preziosa et al. 2016). Bu nedenle, klinik eşik düzeyinde bilişsel bozukluğu tahmin etmede fonksiyonel bağlantısallığın ve yapısal bağlantısallık ile fonksiyonel bağlantısallık ilişkisinin önemi son çalışmalarda öne çıkmaktadır (Koubiyr ve ark. 2021).

## **MS'te Fonksiyonel Bağlantısallık Değişiklikleri ve Biliş**

Klinik olarak, geleneksel MRG ile lezyon yükü MS'in tanı ve izlenmesinde vazgeçilmezdir; ancak, bilişsel semptomları ve fonksiyonel bozuklukları tamamen açıklamak için yetersiz olabilir (Mahmoudi ve ark. 2025). Fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları bu boşluğu doldurmak için en iyi yöntemlerden biridir ve fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarındaki değişiklikler hastalığın bilişsel ve nörolojik seyri hakkında bilgi sağlayabilir (Tona ve ark. 2014). Örneğin, fMRG, MS'de görsel ve motor yolların ötesinde telafi edici veya patolojik yeniden düzenlemeleri ortaya çıkaran tek görüntüleme yöntemi olarak kaydedilmektedir (Mahmoudi ve ark. 2025). Bu nedenle, dinlenme durumu fMRG çalışmaları MS araştırmalarında büyük önem taşımaktadır ve hem hastalık mekanizmasının anlaşılmasına hem de gelecekteki klinik uygulamalara ışık tutmaktadır.

Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık, işlevsel olarak ilişkili beyin bölgeleri arasındaki senkronize aktivitenin tutarlılığı olarak tanımlanmaktadır (Mahmoudi ve ark. 2025). Herhangi bir görev veya uyarının yokluğunda ortaya çıkmakta ve düşük frekanslı sinyallerdeki spontan dalgalanmalardan kaynaklanmaktadır (Biswal ve Kannurpatti 2009). Diğer bir deyişle, zamansal olarak ilişkili dalgalanmalar gösteren anatomik olarak ayrı alanlar, ortak bir işlevsel ağın (görsel, işitsel veya DMN gibi) içindedir. Bu, beyin fonksiyonunu, tek tek bölgelerin faaliyetlerinin ötesinde, ağ düzeyinde anlamamızı ve MS'de bu içsel beyin organizasyonundaki bozuklukları incelememizi sağlayabilir.

Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık, fonksiyonel olarak ilişkili beyin bölgeleri arasındaki senkronize aktivitenin tutarlılığı olarak tanımlanmaktadır (Mahmoudi ve ark. 2025). Herhangi bir görev veya uyarının yokluğunda ortaya çıkmakta ve düşük frekanslı sinyallerdeki spontan dalgalanmalardan kaynaklanmaktadır (Biswal ve Kannurpatti 2009). Diğer bir deyişle, zamansal olarak ilişkili dalgalanmalar gösteren anatomik olarak ayrı alanlar, ortak bir fonksiyonel ağın (görsel, işitsel veya DMN gibi) içindedir. Bu, beyin fonksiyonunu, tek tek bölgelerin faaliyetlerinin ötesinde, ağ düzeyinde anlamamızı ve MS'de bu içsel beyin organizasyonundaki bozuklukları incelememizi sağlayabilir.

Çalışmalar, bilişsel işlev bozuklukları ile DMN ve FPN gibi büyük ölçekli ağlar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Meijer ve ark. 2017, Wojtowicz ve ark. 2014, Hawellek ve ark. 2011). Fonksiyonel bağlantısallıktaki bozukluğun, bilişsel bozukluğu olan MS hastalarını bilişsel bozukluğu olmayan hastalardan ve tamamen sağlıklı bireylerden ayırmada rol oynadığı öne sürülmektedir (Mahmoudi ve ark. 2025). Ayrıca, fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleri diğer MS alt tiplerini ayırt etmede umut verici sonuçlar göstermiştir. Örneğin, bir çalışmada, bilişsel yetenekleri korunmuş RRMS hastalarının hem sağlıklı bireylere hem de bilişsel bozukluğu olanlara kıyasla bilateral FPN'de artmış fonksiyonel bağlantısallık sergilediği bulunmuştur (Louapre ve ark. 2014). Bu nedenle, giderek artan sayıda fonksiyonel bağlantısallık çalışması, bilişsel yetenekler gibi geleneksel görüntüleme teknikleriyle açıklanması zor olan yönleri aydınlatmaktadır.

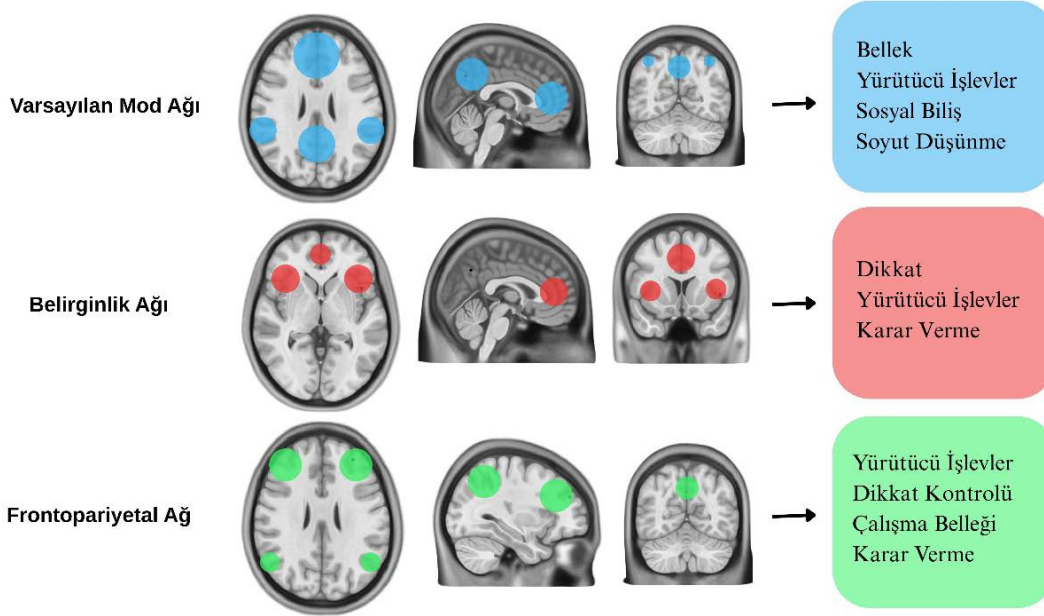
## **MS'de Fonksiyonel Bağlantısallık, Bilişsel Bozukluklar ve Psikososyal Etkiler**

MS'de, bilişsel bozukluğun yanı sıra depresyon, anksiyete ve yorgunluk gibi psikiyatrik semptomlar ve bu semptomların neden olduğu psikososyal etkiler (örneğin, yaşam kalitesinde düşüş, sosyal işlevsellikte bozulma) de yaygındır (Liu ve ark. 2009). Son yıllarda yapılan fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları, bu klinik bulguların belirli beyin ağlarındaki değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. DMN ve FPN gibi bilişsel süreçlerle yakından ilişkili ağlarda gözlenen değişikliklerin, depresyon ve yorgunluk düzeyleriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Bonavita ve ark. 2017, Høgestøl ve ark. 2019, Jaeger ve ark. 2019). Örneğin,

Høgestøl ve ark. (2019), RRMS hastalarıyla yaptıkları çalışmada DMN'deki bağlantısallık değişiklikleri ile depresyon ve yorgunluk puanları arasında önemli korelasyonlar olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, bilişsel ve psikososyal bozuklukların ortak sinirsel mekanizmalar yoluyla ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

## Bilişsel Alanlar ve Fonksiyonel Bağlantısallık Ağlarındaki Değişiklikler

MS hastalarında bilişsel bozukluklar sıklıkla gözlemlendiğinden, fonksiyonel bağlantısallık, işlem hızı, dikkat ve bellek gibi bilişsel işlev bozukluklarını açıklamak için önemli kanıtlar sağlamaktadır. Dinlenme durumu fMRG çalışmaları, bilişsel performansla bağlantılı birçok anormal ağ dinamiğini ortaya çıkarmıştır. Klasik dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları ve ilgili bilişsel işlevler Şekil 1'de gösterilmektedir.



**Şekil 1. Klasik dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları ve ilgili bilişsel alanlar.**

Beyin kesitleri Montreal Nöroloji Enstitüsü/Uluslararası Beyin Haritalama Konsorsiyumu (MNI/ICBM) 152 standart şablonundan elde edilmiş ve ağ bölgeleri manuel olarak gösterilmiştir (Mazziotta et al. 2001).

Dikkat, MS hastalarında sıklıkla etkilenen bilişsel işlevlerden biridir ve fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarında sıklıkla yer almaktadır. MS hastalarında, dinlenme durumu fMRG çalışmalarında dikkat bozuklukları genellikle FPN ve DMN gibi ağlarda ve görev tabanlı fMRG çalışmalarında dorsal dikkat ağında fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleriyle ilişkilidir. Meijer ve ark. (2017), MS hastalarındaki bilişsel bozuklukları, büyük ölçekli ağlarda ağ içi bağlantısallık, beynin geri kalanıyla bağlantısallık ve ağlar arası bağlantısallık bulguları ile ilişkilendirmeyi amaçlamıştır. Sadece bilişsel bozuklukları olan MS hastalarında, DMN ve FPN'nin beynin geri kalanıyla fonksiyonel bağlantısallığında artış görülmüştür. Beynin geri kalanıyla fonksiyonel bağlantısallığın artması, daha zayıf bilişsel performansla, yani FPN için dikkat ve DMN için hem bilgi işleme hızı hem de çalışma belleği performanslarıyla ilişkilendirilmiştir.

Başka bir çalışma, RRMS hastalarında 12 hafta boyunca dikkat, bilgi işleme ve yürütücü işlev becerilerini geliştiren bir bilişsel rehabilitasyon programı sunmuş ve ağ tabanlı değişiklikleri göstermeyi amaçlamıştır (Parisi ve ark. 2014). Araştırmacılar, rehabilite edilmiş RRMS grubunda, belirginlik ağının (SN) bir parçası olan anterior singulat korteks (ACC), yürütücü kontrol ağının (ECN) bir parçası olan sol dorsolateral prefrontal korteks, sağ posterior singulat korteks (PCC) ve DMN'nin bir parçası olan sağ inferior parietal lobülün dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallığının arttığını veya sabit kaldığını bulmuşlardır.

Ayrıca, FPN ve DMN ile bilgi işleme hızı arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma bildirilmektedir. Nitekim, bilişsel bozukluğu olan farklı MS alt tiplerinden oluşan bir popülasyonda, bu iki ağın beynin geri kalanıyla fonksiyonel bağlantısallığının arttığı ve bunun daha düşük bilgi işleme hızıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Meijer ve ark. 2017). Bu çalışma ayrıca farklı MS alt tiplerindeki fonksiyonel bağlantısallık farklılıklarına

odaklanmış ve sadece RRMS hastalarında DMN'deki artan fonksiyonel bağlantısallığın daha zayıf bilgi işleme hızı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu nedenle, FPN ve DMN dikkat ve bilgi işleme hızı için önemli olabilir.

**Tablo 1. Bilişsel işlev bozukluğunu dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantısallık ağları ile ilişkilendiren çalışmalar**

Çalışma	Fonksiyonel Ağ	MS Alt tipi	Bilişsel Alan	Ana Bulgular
Leavitt ve ark. (2014)	DMN	RRMS (33), PPMS (4), SPMS (6)	Bellek	Belleği sağlam hastalar ↑ DMN fonksiyonel bağlantısallığı göstermiştir.
Sumowski ve ark. (2013)	DMN	RRMS (28), SPMS (6)	Bellek	↑ DMN aktivitesi daha iyi bellek performansı ile ilişkilidir.
Van Geest ve ark. (2018)	DMN	RRMS (33), Kontrol (19)	IPS	DMN'nin dinamik fonksiyonel bağlantısallık farkı, MS hastalarının IPS puanlarını öngörmektedir.
Manca ve ark. (2018)	DMN, SN, FPN	RRMS (40), SPMS (25)	IPS	IPS performansı, yüksek SN ve DMN fonksiyonel bağlantısallığına sahip kişilerde düşük, yüksek sol FPN fonksiyonel bağlantısallığına sahip kişilerde ise yüksek bulunmuştur.
Marchesi ve ark. (2022)	DMN, WMN, SN, ECN	MS (139), Kontrol (72)	Yürütücü işlevler	MS hastaları, daha kötü performans gösterdiklerinde sol WMN, sağ WMN dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallığı ↓; daha iyi performans gösterdiklerinde ECN'de ↓, DMN ve SN dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallığında ise ↑ değerleri göstermiştir.
Louapre ve ark. (2014)	DMN, FPN, DAN	RRMS (15 bilişsel bozukluğu olan, 20 bilişsel bozukluğu olmayan)	Genel Biliş	Bilişsel bozukluğu olan MS hastaları, DMN ve dikkatle ilgili ağlarda (sol/sağ FPN, DAN) ↓ entegrasyon göstermiştir.
Cruz-Gómez ve ark. (2014)	DMN, FPN, SN	RRMS (30 bilişsel bozukluğu olan, 30 bilişsel bozukluğu olmayan), kontrol (18)	Genel Biliş	Bilişsel bozukluğu olan MS hastalarında DMN, FPN ve SN'de ↓ FC gözlemlendi.
Rocca ve ark. (2018)	DMN, DAN, SMN, Visual/ Sensory Network, Cerebellum Network, Thalamic Network, Amygdala Network	CIS (13), RRMS (119), SPMS (41), Benign MS (29), PPMS (13), Kontrol (13)	Genel Biliş	Küresel düzeyde, bilişsel bozukluğu olan MS hastalarında DMN ve DAN'da dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallığında ↓ gözlemlendi. Bölgesel düzeyde, bilişsel, duyuşsal ve motor ağların parietal, frontal ve serebellar bölgelerinde dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallığında ↓ gözlemlendi.
Meijer ve ark. (2017)	DMN, FPN	RRMS (243), SPMS (53), PPMS (36), Kontrol (96)	Genel Biliş	Bilişsel bozukluğu olan MS hastaları hem DMN hem de FPN'de ↑ bağlantısallık gösterdi. ↑ bağlantısallık, daha kötü bilişsel performansla, yani FPN için dikkat ve her iki ağ için IPS ve WM ile ilişkiliydi.

DMN; varsayılan mod ağı, RRMS; tekrarlayan-düzelen multipl skleroz, PPMS; primer progresif multipl skleroz, SPMS; sekonder progresif multipl skleroz, ↑; artış, IPS; bilgi işleme hızı, SN; belirginlik ağı, FPN; frontopariyetal ağı, ECN; yürütücü kontrol ağı, ↓; azalma, WMN; çalışma belleği ağı, DAN; dorsal dikkat ağı, CIS; klinik izole sendrom, WM; çalışma belleği

Dikkat ve bilgi işleme hızına ek olarak, bellek MS'de etkilenen bilişsel becerilerden biridir ve dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarında da ele alınmıştır. Bir çalışma, MS'de bellek bozukluğunun DMN'de ne gibi değişikliklere yol açtığını araştırmıştır (Leavitt ve ark. 2014). Bellek fonksiyonu sağlam olan MS hastalarında DMN fonksiyonel bağlantısallığında bir artış gözlemlenirken, bellek bozukluğu olan hastalarda benzer artış gözlemlenmemiştir. Bu nedenle, DMN fonksiyonel bağlantısallığı bellek performansı ile korelasyon göstermiştir, yani daha yüksek DMN fonksiyonel bağlantısallığı daha iyi bellek performansı anlamına gelmektedir. Bellek becerilerine odaklanan bilgisayarlı bilişsel egzersizlerin fonksiyonel bağlantısallık üzerindeki etkisini ele alan çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, genç MS hastalarına 4 haftalık bellek temelli bir egzersiz uygulanmıştır (Hubacher ve ark. 2015). Genç MS hastaları grubunda, bellek temelli egzersizden sonra DMN'nin alt bileşenleri arasında fonksiyonel bağlantısallıkta küçük bir değişiklik saptanmıştır.

Yürütücü işlevlerindeki bozukluklar da fonksiyonel bağlantısallık ağlarını etkiler. Bilindiği gibi, yürütücü işlevler set değiştirme, çalışma belleği ve dikkat gibi birçok bileşenden oluşur. Marchesi ve arkadaşları (2022), yürütücü işlevlerin bu farklı bileşenlerinin performansını ilgili fonksiyonel bağlantısallık ağlarıyla ilişkilendirmiştir. Yürütücü işlevin farklı düzeylerine sahip MS hastalarıyla yapılan bir çalışmada, çalışma belleğinde daha düşük performans, çalışma belleği ağı (WMN) fonksiyonel bağlantısallığında azalma ile ilişkilendirilirken, daha yüksek performans ise daha düşük ECN, daha yüksek DMN ve SN fonksiyonel bağlantısallığı ile ilişkilendirilmiştir. Dikkatte düşük performans, sol WMN ve DMN dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığında azalma ile ilişkilendirilirken, daha iyi performans sol WMN ve ECN dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığında artış ile ilişkilendirilmiştir. Son olarak, set değiştirmede daha kötü performans, sol WMN dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığının azalması ile ilişkilendirilirken, daha iyi performans, ECN dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığının artışı ile ilişkilendirilmiştir. MS'de bilişsel bozuklukları dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları ile ilişkilendiren çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

## **MS'de Fonksiyonel Bağlantısallıkta Bilişsel Rezerv ve Plastisiteye İlişkin Bulgular**

MS'de bilişsel işlev bozuklukları ile fonksiyonel bağlantısallık kalıpları arasında belirli ilişkiler tespit edilmiş olsa da bu ilişkilerin tüm hastalarda benzer şekilde görülmediği dikkat çekicidir. MS'de bilişsel işlev bozukluğu ve fonksiyonel bağlantısallık ile ilgili çalışmalarda heterojenliğin en önemli nedenlerinden bazıları yaş, cinsiyet, hastalığın süresi ve türü ile bilişsel rezervedir. Bu nedenle, nöropsikolojik performans düzeyleri ile görüntüleme bulguları arasındaki tutarsızlık, sadece yapısal veya fonksiyonel bozuklukların derecesi ile değil, aynı zamanda bireysel farklılıklar ile de açıklanabilir. Bu farklılıkların en önemlisi, hastalığın başlangıcından önceki bireyin bilişsel kapasitesini ve beyin ağlarının yeniden organize olma yeteneğini ifade eden bir kavram olan bilişsel rezervedir. MS ile ilişkili bilişsel bozukluklarda koruyucu bir role sahip olduğu bilinmektedir (Artemiadis ve ark. 2020).

Bazı MS hastaları, GM ve WM'de yapısal beyin patolojilerine rağmen sağlam bilişsel işlevlere sahiptir (Sumowski ve Leavitt 2013). Bu sağlam işlevleri açıklarken, bilişsel rezerv kavramını vurgulamak önemlidir. Bu kavram, yaşlanma veya nörolojik hastalıkların neden olduğu beyin hasarına rağmen bireylerin bilişsel işlevlerini sürdürme kapasitesini ifade eder (Stern 2009). Eğitim düzeyi, mesleki kompleksite ve zihinsel uyarılma geçmişi gibi yaşam boyu deneyimlerin bu rezervin gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Stern 2009), ancak bunun altında yatan fizyolojik temeller tam olarak aydınlatılamamıştır.

MS bağlamında bilişsel rezerv, MS'deki bilişsel bozuklukları fonksiyonel bağlantısallık ile ilişkilendirmede önemli bir kavram haline gelmiştir. Dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık, bilişsel işlevle alakalı olsa da ve fonksiyonel olarak bağlantılı bölgeler arasındaki koordineli aktivasyon modellerini yansıtırsa da (Schoonheim ve ark. 2015), fonksiyonel bağlantısallığın önemli bir kısmı mevcut yapısal değişikliklerle açıklanamamaktadır (Fuchs ve ark. 2019). Bu nedenle, MS'de bilişsel bozukluk durumunda yapısal ağ bozulması ve fonksiyonel bağlantısallığın korunması arasındaki etkileşimi açıklarken, bilişsel rezervin süreç üzerindeki etkisi hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Örneğin, Fuchs ve arkadaşları (2019), atrofi ve tahrip olmuş GM'ye rağmen normal fonksiyonel bağlantısallık modeline sahip MS hastalarının durumunu



tanımlarken bilişsel rezerv kavramına odaklanmışlardır. Bireylerde bilgi işleme hızı ve bellekte eksiklikler bulunmuş ve bunları yapısal farklılıklarla ilişkilendirmişlerdir; ancak, fonksiyonel bağlantısallıkta bir değişiklik gözlemlenmemişler ve bunu bilişsel rezervle açıklamışlardır.

Nitekim, bazı yeni çalışmalar bilişsel rezerv ile belirli beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantıyı açıklamaya çalışmıştır. Bizzo ve arkadaşları (2021), bilişsel kontrol ile ilgili olan ve bazı ağlar için önemli bir merkez olan dorsal anterior insulaya odaklanmış ve bu bölgenin tüm beyin ile olan bağlantısallığını bilişsel rezerv ile ilişkilendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmada, RRMS hastaları kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve katılımcıların IQ'su, eğitim düzeyi, boş zaman etkinlikleri ve mesleki başarıları bilişsel rezervi değerlendirmek için dikkate alınmıştır. Çalışma sonucunda, insula ve oksipital bölgelerdeki fonksiyonel bağlantısallık arasında bir ilişki bulunmuş ve bu ilişki bilişsel rezervle ilişkilendirilmiştir.

Çalışmaların gösterdiği gibi, bilişsel rezerv, bazı hasta gruplarında yapısal değişikliklere rağmen korunmuş bilişsel işlevleri ve korunmuş fonksiyonel bağlantısallığı açıklamak için önemli bir bireysel faktör gibi görünmektedir. Bu nedenle, tüm bu yapısal ve fonksiyonel bağlantısallık değişikliklerini ele alırken bireysel faktörleri dikkate almak ve fonksiyonel bağlantısallıktaki bazı çelişkili bulguları açıklamak çok önemlidir.

## Tartışma

MS, öncelikle MSS'deki demiyelinizan lezyonlarla karakterizedir; ancak zamanla GM ve WM atrofisine de yol açar. Bu yapısal değişikliklerin, hastalığın klinik seyriyle bir dereceye kadar ilişkili olduğu bilinmektedir (Benedict ve ark. 2020). Bu atrofinin bir sonucu olarak, görme, motor beceriler ve denge ile ilgili temel semptomların yanı sıra, mesane disfonksiyonu, cinsel disfonksiyon, yorgunluk, depresyon ve bilişsel yeteneklerdeki eksiklikler gibi bir dizi semptom ortaya çıkar.

MS hastalarının %45-70'inin bilişsel işlevlerde bozulma yaşadığı tahmin edilmektedir (Meca-Lallana ve ark. 2021). Bilişsel becerilerdeki eksikliklerin bireylerin günlük yaşamını zorlaştırdığı, yaşam kalitelerini düşürdüğü ve bakım verenlere olan bağımlılıklarını artırdığı düşünüldüğünde, bu durum hem hastalar hem de bakım verenler için çok önemlidir (Figved ve ark. 2007, Yazgan ve ark. 2021). Bu nedenle, bilişsel bozukluğun MS hastaları üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar artmaya devam etmektedir. Ancak, birçok çalışmada yapısal hasarın derecesi ile bilişsel bozukluk düzeyi arasında beklenen doğrusal ilişkinin bulunamaması, klinik-radyolojik paradoks olarak tanımlanan önemli bir sorunu gündeme getirmiştir (Barkhof 2002). Bu çelişki, bilişsel semptomları açıklamak için daha bütünsel ve dinamik yaklaşımların gerekliliğine işaret etmiş ve araştırmacıları fonksiyonel bağlantısallık gibi sistem düzeyinde beyin organizasyonunu inceleyen yöntemlere yöneltmiştir. Bu derleme, MS'deki bilişsel işlev bozukluğunu kapsamlı bir şekilde ele almakta ve bunu fonksiyonel bağlantısallık bulguları, klinik-radyolojik paradoks ve bilişsel rezerv çerçevesi aracılığıyla açıklamaktadır. Mevcut literatür genellikle bireysel ağlara veya tek bir metodolojiye odaklanırken, bu çalışma fonksiyonel bağlantısallık bulgularındaki heterojenliği açıklamak için metodolojik, bireysel ve analitik farklılıkları karşılaştırmalı bir şekilde tartışmaktadır.

Fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları, MS hastalarında bilişsel bozuklukların sadece yapısal hasarla değil, aynı zamanda beyin bölgeleri arasındaki dinamik fonksiyonel etkileşimlerdeki değişikliklerle de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. MS hastalarında, fonksiyonel bağlantısallıktaki değişiklikler özellikle DMN ve FPN gibi üst düzey bilişsel işlemeye ilgili farklı büyük ölçekli ağlarda bildirilmiştir (Rocca ve ark. 2010, Hawellek ve ark., 2011). Bu nedenle, MS'deki fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleri bilişsel performansta rol oynamakta ve yapısal ölçümlerle açıklanamayan bilişsel semptomların daha derinlemesine anlaşılmasını sağlamaktadır.

Fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları, çeşitli ağlar ve bilişsel performans arasında güçlü ilişkiler olduğunu ortaya koymuş olsa da bu bağlantısallık değişikliklerinin yönü ve fonksiyonel sonucu her zaman homojen değildir. Bu, fonksiyonel bağlantısallığın bilişsel rezerv ve beyin plastisitesi ile etkileşimi de dahil olmak üzere daha geniş bir çerçevede ele alınması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, bilişsel performans ve yapısal hasar arasındaki zayıf korelasyon, MS'de bilişsel sonuçları etkileyen faktörlerin sadece anatomik bozukluklar değil, aynı zamanda bireysel farklılıklar da olduğunu göstermektedir. Bu noktada, bilişsel rezerv kavramı açıklayıcı bir çerçeve sunmaktadır.

Bilişsel rezerv, bir bireyin beyin patolojisine rağmen işlevsel durumunu koruma kapasitesini ifade etmekte olup, yaşam boyu edinilen zihinsel açıdan zenginleştirici unsurlar (eğitim düzeyi, mesleki karmaşıklık, zihinsel olarak uyarıcı faaliyetler) gibi faktörlerle ilişkilidir (Stern 2009). Nitekim, bazı çalışma bulguları, bilişsel rezervin MS'deki lezyonlara bağlı beyaz cevher yollarının bozulmasının etkisini telafi ederek beyin ağının fonksiyonel bağlantısallığını koruduğunu göstermektedir (Marques ve ark. 2016). Bu nedenle, fonksiyonel bağlantısallık MS'deki bilişsel bozuklukları açıklamak için yararlı bir pencere sunarken, bilişsel rezerv gibi bireysel faktörlerin varlığını da dikkate almak ve fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarını bu perspektiften değerlendirmek önemlidir. Sonuç olarak, bireylerin yaşam deneyimleri ve eğitim geçmişi gibi faktörler bu bağlamda kontrol edilmesi gereken faktörler olabilir.

MS'deki fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarında elde edilen bulguların heterojenliği, sadece klinik ve bireysel farklılıklardan değil, kullanılan analiz yaklaşımlarından da kaynaklanmaktadır. Örneğin, bağımsız bileşen analizi, ağ düzeyinde işlevsel bileşenleri tanımlayan ve bu bileşenlerin bütünsel etkileşimlerini ortaya çıkaran veri odaklı bir yöntemdir. Buna karşılık, grafik tabanlı analizler beyni düğümler ve kenarlar aracılığıyla matematiksel bir ağ modeli olarak ele alır ve küresel verimlilik, modülerlik veya merkezlilik gibi topolojik ölçümler sağlar. Yöntemlere ilişkin bu çeşitli bakış açıları, elde edilen sonuçların çeşitliliğini ve bunları karşılaştırmanın zorluğunu açıklamaktadır. Bu nedenle, kullanılan metodolojik yaklaşım bulgular üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve literatürdeki heterojenliği başka bir bakış açısıyla açıklamaktadır. Buna ek olarak, fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarının kesitsel niteliği, çalışmalarda kullanılan nöropsikolojik değerlendirme testlerinin çeşitliliği ve çalışmaların genellikle RRMS gibi belirli alt tipleri daha sık içermesi, bulguların genelleştirilebilirliğini ve tutarlılığını etkilemektedir.

## Sonuç

MS'de çok yaygın olan bilişsel bozukluklar hem hastayı hem de bakım veren kişiyi etkileyen önemli semptomlardan biridir. Bilişsel bozuklukların nedenini, sinirsel alt yapısını anlamak ve erken aşamalarda bozuklukları tespit etmek için beyin mekanizmalarının araştırılması açısından çok önemlidir. Bu noktada, geleneksel MRG'nin yanı sıra, fonksiyonel bağlantısallığı incelememizi sağlayan dinlenme durumu fMRG de önemli bilgiler sağlar. Bu nedenle, MS semptomlarını beyinle ilişkilendirmek için hem yapısal hem de fonksiyonel değişiklikleri birlikte incelemek daha yararlı görünmektedir. Ancak, özellikle fonksiyonel bağlantısallığın deneyimler ve eğitim süresi gibi bireysel faktörlerden etkilendiği göz önüne alındığında, bu değerlendirme dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. MS'de yapısal ve fonksiyonel bağlantısallığı değerlendiren gelecekteki çalışmalar, bilişsel rezervi etkileyebilecek olası yaşam deneyimleri için bireysel farklılıkları veya ortak değişkenleri en aza indirmek amacıyla homojen gruplar oluşturmalıdır.

Fonksiyonel bağlantısallık tek başına önemli bilgiler sağlasa da bilişsel bozuklukların karmaşık doğasını açıklamak için yetersiz kalabileceği unutulmamalıdır. Yapısal (kortikal hacim, DTG kullanılarak beyaz madde bütünlüğü), fonksiyonel (dinlenme durumu ve görev tabanlı bağlantısallık) ve metabolik yöntemler (örn. FDG-PET) birlikte kullanıldığında hem hasar hem de telafi edici süreçler hakkında daha kapsamlı bir resim elde edilebilir. Bu tür çok yönlü yaklaşımlar, özellikle erken tanı ve hastalığın farklı aşamalarında bilişsel rezervin rolünün belirlenmesi için kritik öneme sahiptir. Ek olarak, MS'de bilişsel bozuklukların gelişimi dinamik bir süreçtir. Kesitsel çalışmalar değerlidir, ancak bireylerde zaman içinde fonksiyonel bağlantısallıktaki değişiklikleri izleme konusunda sınırlıdır. Boylamsal fMRG çalışmaları, aynı bireylerde hastalığın farklı aşamalarında fonksiyonel bağlantısallıktaki değişiklikleri gözlemlemeyi mümkün kılar. Bu, erken fonksiyonel bağlantısallık değişikliklerinin gelecekteki bilişsel gerilemeyi öngörebileceği veya bilişsel rezervin uzun vadeli koruyucu etkileri hakkında daha net sonuçlar çıkarılmasını sağlar. Ayrıca, bu tür boylamsal veriler, özellikle gelişmiş analitik yöntemlerle (örneğin, makine öğrenimi) entegre edildiğinde, kişiselleştirilmiş öngörü açısından daha güçlü hale gelebilir.

Son yıllarda, makine öğrenimi ve yapay zeka tabanlı modeller, nörogörüntüleme verilerinden klinik sonuçları tahmin etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Yapısal ve klinik göstergelerle birlikte tohum tabanlı veya ağ düzeyinde fonksiyonel bağlantısallık verilerini modele dahil etmek, kişiselleştirilmiş prognoz için güçlü bir araç sağlayabilir. Bu tür yaklaşımlar, hangi hastaların bilişsel bozukluk riskinin daha yüksek olduğunu belirleyerek erken müdahaleyi mümkün kılabilir.

Sonuç olarak, multimodal yöntemlerin entegrasyonu, boylamsal tasarımların yaygın kullanımı ve gelişmiş analitik yaklaşımların uygulanması, MS'de bilişsel bozuklukların daha doğru değerlendirilmesini sağlayacak ve klinik uygulamaya önemli katkıda bulunacaktır. Bu bağlamda, gelecekteki çalışmalar klinik yönetim ve hasta bakımını doğrudan etkileyecek sağlam bulgular sunabilir.

## Kaynaklar

- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML et al. (2007) Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 64:1157-1161.
- Artemiadis A, Bakirtzis C, Ifantopoulou P, Zis P, Bargiotas P, Grigoriadis N et al. (2020) The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Mult Scler Relat Disord*, 41:102047.
- Beatty WW, Monson N (1994) Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16:165-172.
- Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N et al. (2006a) Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*, 12:549-558.
- Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B et al. (2006b) Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 63:1301-1306.
- Benedict RH, DeLuca J, Enzinger C, Geurts JJ, Krupp LB, Rao SM (2017) Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. *J Int Neuropsychol Soc*, 23832-23842.
- Benedict RH, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJ (2020) Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*, 19:860-871.
- Biswal BB, Kannurpatti SS (2009) Resting-state functional connectivity in animal models: modulations by exsanguination. *Methods Mol Biol*, 489:255-274.
- Bizzo BC, Arruda-Sanchez T, Topyne SM, Bireley JD, Lev MH, Gasparetto EL et al. (2021) Anterior insular resting-state functional connectivity is related to cognitive reserve in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 31:98-102.
- Bonavita S, Sacco R, Esposito S, d'Ambrosio A, Della Corte M, Corbo D et al. (2017) Default mode network changes in multiple sclerosis: a link between depression and cognitive impairment? *Eur J Neurol*, 24:27-36.
- Brochet B, Clavelou P, Defer G, De Seze J, Louapre C, Magnin E et al. (2022) Cognitive impairment in secondary progressive multiple sclerosis: effect of disease duration, age, and progressive phenotype. *Brain Sci*, 12:183.
- Cerezo García M, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y (2015) Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 131:313-320.
- Cruz-Gómez ÁJ, Ventura-Campos N, Belenguer A, Ávila C, Forn C (2014) The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Mult Scler*, 20:338-348.
- Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS et al. (2009) Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*, 132:239-249.
- Figved N, Myhr KM, Larsen JP, Aarsland D (2007) Caregiver burden in multiple sclerosis: the impact of neuropsychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1;78:1097-1102.
- Fuchs TA, Benedict RH, Bartnik A, Choudhery S, Li X, Mallory M et al. (2019) Preserved network functional connectivity underlies cognitive reserve in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*, 40:5231-5241.
- Franzmeier N, Caballero MA, Taylor AN, Simon-Vermot L, Buerger K, Ertl-Wagner B et al. (2017) Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav*, 11:368-382.
- Gomez-Melero S, Caballero-Villarraso J, Escribano BM, Galvao-Carmona A, Túnez I, Agüera-Morales E (2024) Impact of cognitive impairment on quality of life in multiple sclerosis patients—a comprehensive review. *J Clin Med*, 13:3321.
- Hawellek DJ, Hipp JF, Lewis CM, Corbetta M, Engel AK (2011) Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108:19066-19071.
- Høgestøl EA, Nygaard GO, Alnæs D, Beyer MK, Westlye LT, Harbo HF (2019) Symptoms of fatigue and depression is reflected in altered default mode network connectivity in multiple sclerosis. *PLoS One*, 14:e0210375.
- Hubacher M, DeLuca J, Weber P, Steinlin M, Kappos L, Opwis K et al. (2015) Cognitive rehabilitation of working memory in juvenile multiple sclerosis—effects on cognitive functioning, functional MRI and network related connectivity. *Restor Neurol Neurosci*, 33:713-725.
- Hulst HE, Steenwijk MD, Versteeg A, Pouwels PJ, Vrenken H, Uitdehaag BM et al. (2013) Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*, 80:1025-1032.
- Jaeger S, Paul F, Scheel M, Brandt A, Heine J, Pach D et al. (2019) Multiple sclerosis-related fatigue: altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Mult Scler*, 25:554-564.

- Khan G, Hashim MJ (2025) Epidemiology of multiple sclerosis: global, regional, National and sub-national-level estimates and future projections. *J Epidemiol Glob Health*, 15:21.
- Koubiyr I, Deloite M, Brochet B, Besson P, Charré-Morin J, Saubusse A et al. (2021) Structural constraints of functional connectivity drive cognitive impairment in the early stages of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 27:559-567.
- Leavitt VM, Paxton J, Sumowski JF (2014) Default network connectivity is linked to memory status in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, 20:937-944.
- Le Bihan D (2003) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*, 4:469-80.
- Lechner-Scott J, Agland S, Allan M, Darby D, Diamond K, Merlo D et al. (2023) Managing cognitive impairment and its impact in multiple sclerosis: An Australian multidisciplinary perspective. *Mult Scler Relat Disord*, 79:104952.
- Liu XJ, Ye HX, Li WP, Dai R, Chen D, Jin M (2009) Relationship between psychosocial factors and onset of multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 62:130-136.
- Louapre C, Perlberg V, García-Lorenzo D, Urbanski M, Benali H, Assouad R et al. (2014) Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: an anatomofunctional study. *Hum Brain Mapp*, 35:4706-4717.
- Macías Islas MÁ, Ciampi E (2019) Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: an overview. *Biomedicines*, 7:22.
- Mahmoudi F, McCarthy M, Nelson F (2025) Functional MRI and cognition in multiple sclerosis—Where are we now? *J Neuroimaging*, 35:e13252.
- Manca R, Mitolo M, Stabile MR, Bevilacqua F, Sharrack B, Venneri A (2019) Multiple brain networks support processing speed abilities of patients with multiple sclerosis. *Postgrad Med*, 131:523-532.
- Marchesi O, Bonacchi R, Valsasina P, Preziosa P, Pagani E, Cacciaguerra L et al. (2022) Functional and structural MRI correlates of executive functions in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 28:742-756.
- Marques P, Moreira P, Magalhães R, Costa P, Santos N, Zihl J et al. (2016) The functional connectome of cognitive reserve. *Hum Brain Mapp*, 37:3310-3322.
- Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K (2001) A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356:1293-1322.
- Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J et al. (2021) Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *J Neurol Sci*, 42:5183-5193.
- Meijer KA, Eijlers AJ, Douw L, Uitdehaag BM, Barkhof F, Geurts JJ et al. (2017) Increased connectivity of hub networks and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 88:2107-2114.
- Messina S, Patti F (2014) Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI. *Mult Scler Int*, 2014:609694.
- Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G et al. (2017) Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behav Neurol*, 2017:7404289.
- Mollison D, Sellar R, Bastin M, Mollison D, Chandran S, Wardlaw J et al. (2017) The clinico-radiological paradox of cognitive function and MRI burden of white matter lesions in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 12:e0177727.
- Nasiri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M (2021) Clinical features of late-onset multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 50:102816.
- Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MÁ, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L (2019) Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 10: 581.
- Öztürk B, Taşkıran E, Demir S, Tuncer MA, Kürtüncü M, Karabudak R et al. (2024) Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study. *Mult Scler*, 30:790-799.
- Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, Copetti M, Capra R, Valsasina P et al. (2014) Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20:686-694.
- Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R (2007) Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*, 68:634-642.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69:292-302.
- Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, Stromillo ML, Enzinger C, Gallo A et al. (2016) Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: a multicenter study. *Hum Brain Mapp*, 37:1627-1644.
- Rao SM (1995) Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 8:216-220.
- Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, Riccitelli G, Rodegher ME, Misci P et al. (2010) Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*, 74:1252-1259.
- Rocca MA, Valsasina P, Leavitt VM, Rodegher M, Radaelli M, Riccitelli GC et al. (2018) Functional network connectivity abnormalities in multiple sclerosis: Correlations with disability and cognitive impairment. *Mult Scler*, 24:459-471.

- Rogers JM, Panegyres PK (2007) Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*, 14:919-927.
- Ruet A, Deloire M, Charre-Morin J, Hamel D, Brochet B (2013) Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, 80:1501-1508.
- Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P (2013) DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Mult Scler Int*, 2013:671730.
- Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC (2014) Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85:67-75.
- Schoonheim MM, Hulst HE, Brandt RB, Strik M, Wink AM, Uitdehaag BM et al. (2015) Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 84:776-783.
- Staugaitis SM, Chang A, Trapp BD (2012) Cortical pathology in multiple sclerosis: experimental approaches to studies on the mechanisms of demyelination and remyelination. *Acta Neurol Scand*, 126:97-102.
- Stern Y (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47:2015-2028.
- Sumowski JF, Leavitt VM (2013) Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19:1122-1127.
- Tona F, Petsas N, Sbardella E, Prosperini L, Carmellini M, Pozzilli C et al. (2014) Multiple sclerosis: altered thalamic resting-state functional connectivity and its effect on cognitive function. *Radiology*, 271:814-821.
- Van Geest Q, Douw L, Van't Klooster S, Leurs CE, Genova HM, Wylie GR et al. (2018) Information processing speed in multiple sclerosis: Relevance of default mode network dynamics. *NeuroImage: Clin*, 19:507-515.
- Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleyhens K, D'hooghe M, Haelewyck MC, De Keyser J et al. (2015) Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Mult Scler*, 21:83-91.
- Wojtowicz M, Mazerolle EL, Bhan V, Fisk JD (2014) Altered functional connectivity and performance variability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20:1453-1463.
- Yazgan YZ, Tarakcı E, Gungor F, Kurtuncu M (2021) Understanding the impact of cognitive impairment and disease severity on activities of daily living in MS patients with different disability levels. *Clin Neurol Neurosurg*, 200:106398.
- Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, Greenblatt D, Patel Y, Serafin D (2012) Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *NeuroImage*, 59:3713-3722.

**Yazarların Katkıları:** Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız

**Etik Onay:** Bu çalışma bir derleme yazısı olduğu için etik onaya gerek yoktur.

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Authors Contributions:** The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Ethical Approval:** This review study does not require ethical clearance.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared.

**Financial Disclosure:** No financial support was declared for this study.