

مروری بر پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک پذیر با تاکید بر نقش عوامل مغزی

A review on pathophysiology of irritable bowel syndrome with emphasis on the role of brain factors

Sepideh Dehghani*

Ph.D in Health Psychology, Department of Psychology, Faculty of Psychology and Educational Science, University of Tehran, Tehran, Iran.

dehghanisepideh68@gmail.com

Sepideh Geshani

M.A. in Psychology, Department of Psychology, Faculty of Psychology and Educational Science, University of Tehran, Tehran, Iran.

سپیده دهقانی* (نویسنده مسئول)

دکترای روانشناسی سلامت، گروه روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

سپیده گشانی

کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی، گروه روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common and chronic functional gastrointestinal disorder that causes a great burden on the individual and society. Despite many studies, there is no consent about the etiology, diagnostic and treatment method of IBS. In recent years, neurologic factors have been given attention for better understanding and management of this disorder. The aim of the present study was a narrative review on the pathophysiology of IBS with emphasis on the role of the central neural system especially brain factors. Based on the literature review, variant factors have a role in the pathophysiology of IBS and recently the hypothesis of gut-brain axis dysfunction is considered as an important factor to induce the IBS symptoms. The Gut-brain axis is a neuro-structural context in that happen connection between brain and gut by interaction among the central nervous system, autonomic nervous system, and enteric nervous system. The review of studies about brain function and structure of patients with IBS indicated that cortical and subcortical areas related to pain, emotion, and cognition are different in IBS patients than in healthy people. These results lead to a better understanding of the underlying mechanism of irritable bowel syndrome that can be used in diagnostic and treatment processes in clinical and research settings.

Keywords: irritable bowel syndrome, gut-brain axis, pathophysiology, neuroscience

چکیده

سندرم روده تحریک پذیر (IBS) یک اختلال مزمن و شایع کنشی گوارشی است که بار زیادی را بر فرد و جامعه وارد می کند. با وجود پژوهش های فراوان همچنان در مورد علت شناسی، روش های تشخیصی و درمانی آن توافق نظر وجود ندارد. در سال های اخیر توجه زیادی به عوامل عصب شناختی دخیل در آن به منظور شناخت و مدیریت بهتر این اختلال شده است. هدف از پژوهش حاضر مروری روایتی بر پاتوفیزیولوژی IBS با تاکید بر دستگاه عصبی مرکزی به ویژه عوامل مغزی بود. بر اساس ادبیات پژوهش عوامل مختلفی در پاتوفیزیولوژی IBS نقش دارند و در سال های اخیر فرضیه ناکارآمدی محور مغز- روده به عنوان عاملی بسیار مهم در ایجاد نشانه های IBS در نظر گرفته شده است. محور مغز- روده بستر عصبی- ساختاری است که در آن تعامل دوسویه بین مغز و روده از طریق مسیرهای دو طرفه بین سیستم عصبی مرکزی، سیستم اعصاب خودمختار و سیستم عصبی روده ای صورت می گیرد. مرور پژوهش های انجام شده در مورد ساختار و کارکرد مغزی بیماران مبتلا به IBS نشان داد که بخش های قشری و زیر قشری مختلفی به ویژه نواحی مرتبط با درد، هیجان و شناخت در این بیماران با افراد سالم تفاوت دارد. یافته های به دست آمده منجر به فهم دقیق تر از مکانیسم های زیربنایی سندرم روده تحریک پذیر می شود و می توان از آنها در فرآیندهای تشخیص و درمان بیماران چه در موارد بالینی و چه در پژوهش استفاده کرد.

واژه های کلیدی: سندرم روده تحریک پذیر، محور مغز- روده، پاتوفیزیولوژی، علوم اعصاب.

ویرایش نهایی: آذر ۹۹

پذیرش: مرداد ۹۹

دریافت: تیر ۹۹

نوع مقاله: تحلیلی

مقدمه

سندرم روده تحریک پذیر^۱ (IBS) یکی از رایج ترین اختلالات کنشی دستگاه گوارش است که با درد شکمی عودکننده و تغییر در عادات روده ای (اسهال، یبوست، یا هر دو) مشخص می شود و در غیاب یک ناهنجاری زیستی و ساختاری قابل شناسایی بروز پیدا می کند.

^۱. irritable bowel syndrome

A review on pathophysiology of irritable bowel syndrome with emphasis on the role of brain factors

برخی از علائم دیگر مانند خستگی مزمن^۱، ریفلاکس معده، فیبرومیالژیا^۲، سردرد، درد کمر و علائم روانشناختی نیز در بیماران مبتلا دیده می‌شود (دروسمن^۳، ۲۰۰۶). در طی ۲۰ سال گذشته، تعریف IBS بر اساس پژوهش‌های تمییزدهنده IBS از اختلالات جسمی تکامل پیدا کرده است اما به صورت تاریخی این بیماری از بیش از ۱۵۰ سال قبل شناخته شده بود و در حال حاضر توصیف و تشخیص آن بر اساس ملاک Rome-IV است که در سال ۲۰۱۶ ارائه شده است (دروسمن، ۲۰۱۶). سندرم روده تحریک‌پذیر در تمام سنین حتی در دوره کودکی دیده می‌شود (کورتینیک، دایدرن، بنینگا و تابر^۴، ۲۰۱۵). اکثر بیماران در زمان تشخیص بیماری، زیر ۵۰ سال سن دارند (اسپیلر و گارسد^۵، ۲۰۰۹). به طور معمول شروع IBS قبل از ۴۵ سالگی است و غالباً در دوره نوجوانی و اوایل دهه ۲۰ زندگی اتفاق می‌افتد (مارکو^۶، ۲۰۰۶). IBS در زنان نسبت به مردان شایع‌تر است و بر اساس پژوهش‌های انجام شده نسبت زنان به مردان در دامنه‌ای بین ۲/۱ تا ۳/۱ برابر در کشورهای غربی و ۰/۸ تا ۲/۱ برابر در کشورهای در حال توسعه گزارش شده است (ریا و تالی^۷، ۲۰۰۹؛ شیونگ، چن، چن، اکسو، وانگ^۸ و همکاران، ۲۰۰۴).

این بیماری، رایج‌ترین تشخیص در بین اختلال‌های گوارشی است و ۲۵ تا ۵۰ درصد ارجاعات به متخصصین گوارش را شامل می‌شود (دیفریس و بیلی^۹، ۲۰۱۷). شیوع IBS بسته به ملاک‌های تشخیصی مورد استفاده متفاوت است و بر اساس گزارش سازمان گوارش جهانی روی ۹ تا ۲۳ درصد از جمعیت جهان تاثیر می‌گذارد. اما بیشتر مطالعات شیوع آن را بین ۱۰ تا ۱۵ درصد بیان کرده‌اند (گروس، آنتونی، مک کیب و سویسون^{۱۰}، ۲۰۰۹). شیوع سندرم روده تحریک‌پذیر در ایران نیز توسط پژوهش‌های گوناگونی که روی جمعیت‌های مختلف صورت گرفته نشان داده شده است. برای مثال، گنجی، ملک‌زاده، صفوی، نصری مقدم، نوری و همکاران (۲۰۰۹) شیوع سندرم روده تحریک‌پذیر را در شهر تهران در حدود ۲۵ درصد به دست آوردند و این اختلال را بعد از اختلال ریفلاکس معده به مری، دومین اختلال شایع گوارشی در میان بیماران مراجعه‌کننده به متخصصان گوارش می‌دانند؛ اگرچه فقط بخشی از این درصد در جست‌وجوی خدمات بهداشتی برای نشانه‌های خود بر می‌آیند. IBS بار معناداری را برای فرد و جامعه ایجاد می‌کند و می‌تواند به صورت شدید کیفیت زندگی افراد مبتلا را مختل کند (سها^{۱۱}، ۲۰۱۴).

علی‌رغم شیوع نسبتاً بالای IBS، این اختلال به دلیل ماهیت ناهمگون آن، در سیستم‌های بهداشتی به خوبی مدیریت نشده است و این امر منجر به ناکامی و نارضایتی در بین بیماران و پزشکان می‌شود. این مشکلات از فرآیندهای تشخیصی شروع می‌شود و تا گرفتن نتایج درمانی ضعیف می‌تواند ادامه داشته باشد (چنگ، لاک، مک لالی، هلدر، اسلک^{۱۲} و همکاران، ۲۰۱۰). مدیریت بهتر IBS فواید زیادی برای جامعه دارد، به گونه‌ای که این بیماری بتواند به راحتی و با بررسی‌ها و آزمایش‌های کمتر تشخیص داده و گزینه‌های درمانی مناسب برای آن به کار برده شود. با این حال با بهبود ابزارهای تشخیصی و افزایش فهم مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی خاص زیربنایی آن، تعیین کردن مکانیسم‌های خاص در میان بیماران که مجموعه علائم مشابه را نشان می‌دهند امکان‌پذیر است و این امر اجازه درمان متناسب با افزایش شانس موفقیت را می‌دهد. در سال‌های اخیر محققان بر طب شخصی‌سازی شده^{۱۳} و در پیش گرفتن رویکرد فردی برای مدیریت اختلالات کارکردی گوارشی از جمله IBS تاکید کرده‌اند. به عبارت دقیق‌تر، فهم مکانیسم‌هایی که منجر به نشانه‌های بیماران می‌شود، استفاده از آزمون‌های تشخیصی مناسب و انتخاب کردن درمان‌های متناسب برای فراهم کردن مراقبت‌های شخصی‌سازی شده در مدیریت IBS کمک شایانی به بیماران خواهد کرد (وانگ و کامیلری^{۱۴}، ۲۰۱۹).

1. fatigue

2. fibromyalgia

3. Drossman

4. Korterink, Diederens, Benninga & Tabbers

5. Spiller & Garsed

6. Markow

7. Reya & Talley

8. Xiong, Chen, Chen, Xu & Wang

9. Defrees & Bailey

10. Gros, Antony, McCabe & Swinson

11. Saha

12. Chang, Locke, McNally, Halder & Schleck

13. personalized medicine

14. Wang & Camilleri

علت‌شناسی IBS پیچیده و چند عاملی است و هنوز به طور کامل و دقیق مشخص نشده است و با وجود پژوهش‌های فراوان انجام شده در این حوزه همچنان تا حدی ناشناخته است. اما بیشتر محققان معتقدند که مجموعه پیچیده‌ای از عوامل در علت‌شناسی آن نقش دارد و تلاش کرده‌اند تا آنها را در کنار یکدیگر جای دهند. در حال حاضر، IBS به عنوان یک اختلال زیستی- روانی- اجتماعی^۱ در نظر گرفته می‌شود که به وسیله تعامل بین عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد شده است (دروسمن، ۲۰۰۶). در طی سالهای اخیر علاقه به تغییرات مرتبط در دستگاه گوارش و سیستم عصبی مرکزی و خودمختار در بیماران IBS افزایش یافته است. در حال حاضر، روی تغییرات گوارشی به طور خالص، کمتر تاکید می‌شود و بیشتر به تعامل بین عوامل تشدیدکننده و کارکرد گوارشی و همچنین تعامل بین بخش‌های مختلف دستگاه عصبی و دستگاه گوارشی توجه شده است. محور مغز- روده^۲ مدلی برای توصیف مسیرهای دوطرفه ارتباط دهنده مراکز هیجانی و شناختی با احساسات احشایی و عملکرد روده‌ای است و مطالعات انجام‌شده منجر به فرضیه ناکارآمدی محور مغز- روده در پاتوفیزیولوژی IBS شده است (لیندال و اندرو^۳، ۲۰۱۷؛ مایر، لابس، تیلیش، گل و بالدی^۴، ۲۰۱۵). این امر نقش عوامل مربوط به دستگاه عصبی مرکزی^۵ (CNS) را در IBS پررنگ کرده و منجر به پژوهش‌های مختلفی در این حوزه شده است. هدف از پژوهش حاضر مروری بر پاتوفیزیولوژی IBS با تاکید بر عوامل مغزی دخیل در آن است. ابتدا عوامل تاثیرگذار در پاتوفیزیولوژی IBS به طور خلاصه بیان می‌شود و سپس به نقش محور مغز- روده و پژوهش‌های انجام شده در مورد کارکرد و ساختار مغزی این بیماران پرداخته می‌شود.

پاتوفیزیولوژی IBS

عوامل ژنتیکی

نقش عوامل ژنتیک در IBS در چند مطالعه تایید شده است. در بزرگسالان دارای خویشاوندان درجه مبتلا به IBS، ابتلا به IBS بیشتر دیده شده که این امر می‌تواند از نقش عوامل ژنتیکی یا عوامل درون خانوادگی در تجربه IBS حمایت کند (اومالی، کوئیگلی، دینان و کریان^۶، ۲۰۱۱). برخی محققان تلاش کردند تا سهم نسبی تاثیرات ژنتیک و یادگیری اجتماعی را در تحول IBS به وسیله مقایسه نرخ بروز IBS در دوقلوهای همسان و ناهمسان و مطابقت بین مادران و فرزندانشان ارزیابی کنند. نتایج به دست آمده نشان داده است که بروز IBS در دوقلوهای همسان (۱۷/۲ درصد) به طور معناداری بیشتر از دوقلوهای ناهمسان (۸/۴ درصد) است و این نتیجه از نقش ژنتیک در IBS حمایت می‌کند. با این حال درصد دوقلوهای ناهمسان مبتلا به IBS که مادران مبتلا به IBS داشتند (۱۵/۲ درصد) بالاتر از درصد دوقلوهای ناهمسان مبتلا به IBS بود که مادر مبتلا به IBS نداشتند (۶/۷ درصد). علاوه بر این، داشتن یک مادر یا پدر مبتلا به IBS پیش‌بینی‌کننده مستقل IBS بود که هر دو در پیش‌بینی IBS قوی‌تر از داشتن قل مبتلا بودند (بنجستون، رونینگ، وتن و هریس^۷، ۲۰۰۶؛ سایتو، زیمرمان، هارمسن، دی اندراد، لوک^۸ و همکاران، ۲۰۰۸).

ناکارآمدی حرکتی دستگاه گوارش

ناکارآمدی حرکتی به عنوان یکی از مکانیسم‌های فیزیولوژیکی اولیه در IBS شناخته شده است. در بیماران مبتلا به IBS تغییرات جزئی در حرکت مناطق دستگاه گوارش امری شایع است، اما پیدا کردن یک رابطه مشخص با نشانه‌های مختلف IBS دشوار است. با این حال، بین دوره‌های درد و تغییر در اجابت مزاج بیماران و انقباض‌های منتشر معدی- روده‌ای با دامنه بالا^۹ (HAPCs) رابطه وجود دارد (پوسرود، ارسرید و سیمرن^{۱۰}، ۲۰۰۶). رخ دادن مکرر HAPCs در بیماران مبتلا به IBS می‌تواند تبیین‌کننده حرکات روده‌ای مکرر باشد که باعث اسهال در IBS نوع اسهال- غالب^{۱۱} می‌شود (IBS-D) در حالی که HAPCs در بیماران با IBS یبوست- غالب^{۱۲} (IBS-C) به ندرت مشاهده شده است. به طور کلی، انتقال روده‌ای در IBS-D تسهیل می‌شود و در IBS-C به تاخیر می‌افتد، با این حال، گزارش‌ها

1. bio-psycho-social

2. brain gut- axis

3. Linedale & Andrews

4. Mayer, Labus, Tillisch, Cole & Baldi

5. central nervous system

6. O'Malley, Quigley, Dinan & Cryan

7. Bengtson, Ronning, Vatn & Harris

8. Saito, Zimmerman, Harmsen, De Andrade & Locke

9. high-amplitude propagated colonic contractions

10. Posserud, Ersryd & Simr'en

11. IBS diarrhea

12. IBS Constipation

A review on pathophysiology of irritable bowel syndrome with emphasis on the role of brain factors

در مورد رابطه بین حرکت روده‌ای و انواع IBS متناقض است. برای مثال، در یک زمینه‌یابی، ۷۰ درصد بیماران مبتلا به IBS-C و ۵۰ درصد بیماران مبتلا به IBS-D بیان کردند که احساس دفع ناقص می‌کنند (لی و پارک^۱، ۲۰۱۴).

بیش حساسیتی احشایی

بسیاری از بیماران مبتلا به IBS حساسیت افزایش یافته نسبت به تحریک آزمایشی روده را نشان می‌دهند. این پدیده که با نام بیش حساسیتی احشایی^۲ شناخته می‌شود، نقش مهمی در تحول درد و ناراحتی شکمی در این بیماران دارد. آسیب و التهاب بافت باعث آزاد شدن واسطه‌های التهابی می‌شود، این واسطه‌ها در افزایش حساسیت و تحریک پذیری پایانه‌های ناکسیپتور^۳ نقش دارند و این امر باعث پاسخ‌های درد در محل آسیب می‌شود (توا و موری^۴، ۲۰۱۱). تعدادی از مطالعات رابطه بین IBS و افزایش حساسیت روده‌ای را نشان داده‌اند. برخی از محققان، بیش حساسیتی مقعدی را نشانه‌ای مهم برای IBS دانسته‌اند و برخی مطالعات نشان داده‌اند که آستانه حسی مقعدی که به وسیله آزمایش باروستات مقعدی^۵ اندازه‌گیری می‌شود در بیماران IBS در مقایسه با افراد سالم بعد از انبساط مقعدی کمتر است (دیکهاوس، مایر، فیروز، استینز، کوند^۶ و همکاران، ۲۰۰۳؛ موری، فلاین، راتکلیف، جاکینا، کم^۷ و همکاران، ۲۰۰۴). بسیاری از مطالعات حساسیت احشایی در IBS را همبسته با استرس و خوردن غذا نشان داده‌اند. حساسیت روده‌ای- مقعدی در بیماران IBS بعد از خوردن وعده غذایی کاهش و حساسیت احشایی به طور معناداری در طول استرس در افراد IBS نسبت به افراد سالم افزایش می‌یابد (پوسرود، اگرفورز، اکمان، جورنسون، ابراهامسون و سیمرن^۸، ۲۰۰۴؛ لی و پارک، ۲۰۱۴).

التهاب

شواهد اخیر از نقش التهاب در پاتوفیزیولوژی IBS حمایت کرده است. مواجهه با عفونت روده‌ای می‌تواند منجر به التهاب مخاطی و سیستماتیک مداوم شود که با تغییر در میزان سلول‌های ایمنی و افزایش تولید سیتوکین‌های مختلف در بیماران همراه است. ارزیابی‌های ایمنی‌شناسی افزایش تعداد سلول‌های ایمنی فعال بدن شامل لنفوسیت‌های T، نوتروفیل‌ها و سلول‌های ماست^۹ را در موکوس روده‌ای نشان داده‌اند. این یافته‌ها نشان‌دهنده نقش احتمالی سیستم ایمنی در بیماری‌زایی IBS است (هلستروم^{۱۰}، ۲۰۱۹). علاوه بر این، استرس روانشناختی نیز به عنوان یکی از عوامل القاکننده فعالیت سیستم ایمنی در نظر گرفته شده است. با این وجود، مطالعات بیشتری برای فهم مکانیسم دقیق فعالیت سیستم ایمنی و رابطه آن با تحول IBS مورد نیاز است (دیفری و بیلی، ۲۰۱۷؛ لی و پارک، ۲۰۱۴).

عفونت پیشین گوارشی

عفونت پیشین گوارشی^{۱۱} یک علامت عمده در IBS است. در تعداد زیادی از بیماران مبتلا به IBS می‌توان ردی از ایجاد علایم را بعد از حداقل یک دوره اسهال عفونی که عمدتاً باکتریایی و حتی ویروسی بوده است، پیدا کرد. مطالعات نشان داده است که ۷ تا ۳۰ درصد بیماران با سابقه‌ای از عفونت باکتریایی تایید شده، علایمی شبیه IBS را نشان می‌دهند که آن را IBS بعد از عفونت^{۱۲} (PI-IBS) می‌نامند (ماتریکون، ملین، گلوت، پیچ، داپوچنی^{۱۳} و همکاران، ۲۰۱۲). عوامل خطر برای ایجاد این نوع IBS، مدت بیماری اسهالی حاد، جنسیت زن و حضور عوامل فشارزا در زندگی در زمان ابتلا به عفونت است (اوهمن و سیمرن^{۱۴}، ۲۰۰۷؛ هلستروم، ۲۰۱۹). با این حال، هنوز به روشنی مشخص نیست که چرا عفونت دستگاه گوارش یک عامل مستعدکننده برای ایجاد IBS است و لازم است که پژوهش‌های بیشتری در این حوزه انجام گیرد.

میکروبیوم

1. Lee & Park

2. visceral sensitivity

3. nociceptor

4. Thoua & Murray

5. rectal barostat test

6. Dickhaus, Mayer, Firooz, Stains, Conde & Olivas

7. Murray, Flynn, Ratcliffe, Jacyna & Kamm

8. Posserud, Agerforz, Ekman, Bjornsson, Abrahamsson & Simren

9. mast cells

10. Hellström

11. Prior infectious gastroenteritis

12. post infection IBS

13. Matricon, Meleine, Gelot, Piche & Dapoigny

14. Ohman & Simren

میکروبیوم‌ها^۱ نشان‌دهنده مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها است که توسط برخی عوامل مربوط به میزبان مانند ژنتیک و تغذیه شکل می‌گیرد و از سوی دیگر می‌تواند روی بیولوژی میزبان در هنگام سلامتی و بیماری اثر بگذارد. این امر تبدیل به حوزه مهمی در تحقیقات مربوط به عملکرد روده در بیماران مبتلا به اختلالات کنشی دستگاه گوارش شده و مفهوم میکروبیوم محور-مغز-روده را ایجاد کرده است (مایر، ساویج و شالمن^۲، ۲۰۱۴). تفاوت در ترکیب باکتری‌های روده‌ای در بیماران مبتلا به IBS و همچنین کاهش تنوع میکروبی در رابطه با افراد سالم، یک نقش علی در شروع و حفظ IBS دارند. این امر توسط اثر پروبیوتیک‌ها و همچنین اثرات مثبت درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت دوره‌ای در بهبود نشانه‌های IBS حمایت شده است (دروسمن، ۲۰۱۶).

مشکل در تنظیم سروتونین

سروتونین (5-HT) که به طور خاص از طریق گیرنده‌های 5-HT₃ و 5-HT₄ عمل می‌کند، علاوه بر مغز به صورت گسترده‌ای در سلول‌های روده وجود دارد و تنظیم‌کننده روده‌ای محسوب می‌شود. نقش مهم سروتونین در کنترل حرکت، حساسیت و ترشحات دستگاه گوارش است (دریشیر^۳، ۲۰۰۳). بر اساس برخی از مشاهدات، غلظت 5-HT پلاسما در بیماران مبتلا به IBS که الگوی یبوست-غالب دارند کاهش و در بیماران با الگوی اسهال-غالب افزایش یافته است (دانلوپ، کلمن، بلکشاو، پرکینز، سینگ^۴ و همکاران، ۲۰۰۵). بروز علائم در بیماران مبتلا به IBS بعد از خوردن غذا از دیگر شواهدی است که نشان می‌دهد سروتونین در کژکاری حسی و حرکتی این بیماران نقش دارد (سها، ۲۰۱۴).

پاسخ‌های عصبی - درون‌ریز

در بیماران مبتلا به IBS پاسخ‌های ضددرد ناکافی است و فعالیت سمپاتیک و پاسخ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-ادرنال (HPA)^۵ تغییر یافته است. داده‌هایی وجود دارد که پاسخ‌های محور HPA را در خط پایه در پاسخ به هورمون‌ها و در موقعیت‌های استرس آزمایشگاهی در بیماران IBS نشان می‌دهند. در خط پایه، افزایش سطح هورمون‌های محور HPA (ادرنوکورتیکوتروپین و گلوکوکورتیکواستروئیدز) در بیماران IBS در مقایسه با افراد سالم گزارش شده است (مولنی، جانسون، اوماهونی، دینان، گرینود-ون میرولد و کرایان^۶، ۲۰۱۴). دو پژوهش با توجه به عامل آزادکننده کورتیکوتروپین^۷ (CRF) که تحریک‌کننده HPA است، نتایج مختلفی را گزارش دادند. در یک مطالعه نشان داده شد که در بیماران مبتلا به IBS هورمون ادرنوکورتیکوتروپین افزایش یافته اما سطح کورتیزول طبیعی است (چنگ، ساندارش، الیوت، انتون، بالدی^۸ و همکاران، ۲۰۰۹)، در حالی که مطالعه دیگر پاسخ ادرنوکورتیکوتروپین آهسته‌تر و سطح کورتیزول کمتر را در بیماران IBS و هم در بیماران با اختلال هضم همراه با همبودی‌های روان‌شناختی نشان داده است (تاناکا، ماناب، هاتا، کاسونوکی، ایشی^۹ و همکاران، ۲۰۰۸). بر اساس پژوهش‌های صورت گرفته CRF باعث افزایش حرکت کولونی در بیماران IBS در مقایسه با گروه کنترل می‌شود. همچنین آنتاگونیست گیرنده محیطی CRF به طور معناداری حرکت ایجاد شده به وسیله محرک الکتریکی در ناحیه انتهایی روده را سرکوب می‌کند. بنابراین، شواهد موجود از نقش استرس و CRF در پاتوفیزیولوژی IBS حمایت می‌کنند (لوپین و همکاران، ۲۰۰۹، به نقل از هلستروم، ۲۰۱۹).

رژیم غذایی

اگرچه پاسخ به غذا شامل ملاک‌های تشخیصی برای IBS نمی‌شود اما بیشتر بیماران ادعا می‌کنند که نشانه‌های آنها توسط غذاهای خاص مورد هدف قرار می‌گیرد و در نتیجه آنها برای کاهش نشانه‌ها از برخی غذاها اجتناب می‌کنند. بسیاری از محققان روی نقش رژیم در IBS در سال‌های اخیر تاکید کرده‌اند و دیده شده است که مدیریت رژیم در بیماران باعث بهبود کیفیت زندگی و علائم بیماری می‌شود. مولفه حسی رفلکس گوارشی- روده‌ای به دنبال دریافت مواد غذایی در بیماران مبتلا به IBS، تشدید شده است (راجیلیک-استوجانویک،

1. microbiota

2. Mayer, Savidge & Shulman

3. Derbyshire

4. Dunlop, Coleman, Blackshaw, Perkins & Singh

5. hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis

6. Moloney, Johnson, O'mahony, Dinan, Greenwood-Van Meerveld & Cryan

7. corticotropin releasing factor

8. Chang, Sundaresh, Elliott, Anton & Baldi

9. Tanaka, Manabe, Hata, Kusunoki & Ishii

A review on pathophysiology of irritable bowel syndrome with emphasis on the role of brain factors

جانکرز، سالونن، هانویک، رایس^۱ و همکاران، ۲۰۱۵). بر اساس مطالعات انجام شده اختلالات دستگاه گوارش بعد از غذا در بیماران مبتلا به IBS ممکن است با عملکرد ایمنی سلولی در محور عصبی- درون ریز- ایمنی رابطه داشته باشد. علاوه بر این، پاسخ‌های خودمختار تغییر یافته بعد از وعده غذایی ممکن است علت افزایش نشانه‌های IBS بعد از خوردن غذا باشد (اسویسیماسکا، سیملاک، روزنیاک، گیرزیس- پولدنیک و کویسن^۲، ۲۰۱۷).

محور مغز- روده

به منظور یکپارچه کردن عوامل احتمالی دخیل در آسیب‌شناسی و بیان بالینی IBS مدل زیستی- روانی- اجتماعی پیشنهاد شده است. بر اساس این مدل، نشانه‌های IBS علاوه بر عوامل زیستی، تحت تاثیر عوامل روانی و اجتماعی نیز قرار دارند (دروسمن، ۲۰۰۶). رابطه بین عوامل روان‌شناختی و عملکرد گوارشی (حرکت، حساسیت، التهاب) از طریق محور مغز- روده که شامل مسیرهای دو طرفه بین سیستم عصبی مرکزی (CNS)، سیستم اعصاب خودمختار (ANS) و سیستم عصبی روده‌ای^۳ (ENS) است، صورت می‌گیرد (مایر و همکاران، ۲۰۱۵). شیوه‌ای که این سیستم‌ها با IBS تعامل می‌کنند پیچیده و شامل مسیرهای عصبی، درون ریز و ایمنی است که توسط عوامل استرس‌زای محیطی و روان‌شناختی مانند شرایط کاری ضعیف، روابط سوءاستفاده‌گرانه و رویدادهای منفی زندگی و یا عوامل استرس‌زای فیزیکی مانند عفونت یا التهاب تحت تاثیر قرار می‌گیرد (جونز، دیلی، دروسمن و کرول^۴، ۲۰۰۶). عوامل ژنتیکی و محیطی مربوط به سال‌های اولیه زندگی (برای مثال، تاثیرات خانوادگی، مورد سوءاستفاده قرار گرفتن و فقدان‌های عمده) بر تحول روان‌شناختی فرد (حالت روان‌شناختی، ویژگی‌های شخصیتی و مهارت‌های مقابله‌ای) و تحول عملکرد روده اثر می‌گذارد. در سال‌های بعدی زندگی نیز، عوامل روان‌شناختی (رویدادهای استرس‌زا، آشفتگی‌ها و ناراحتی‌های روان‌شناختی) می‌توانند همچنان روی عملکرد گوارش، ادارک نشانه‌ها، رفتار ناشی از بیماری و در نتیجه پیامدهای سلامت، عملکرد روزانه و کیفیت زندگی افراد تاثیر بگذارد (دروسمن، ۲۰۱۶).

به طور دقیق‌تر، محور مغز- روده یک بستر عصبی- ساختاری است که در آن تعامل دوسویه بین مغز و روده توسط کانال‌های ارتباطی مختلف شامل عصب‌های نخاعی، عصب واگ و دو شاخه دستگاه عصبی خودمختار واسطه‌گری شده است (مایر و همکاران، ۲۰۱۵). سخت‌افزار بین مغز و روده یک مدار پیچیده است که اطلاعات را از مراکز هیجانی و شناختی مغز (قسمت‌های مربوط به افکار، احساسات، خاطرات و تنظیم درد) از طریق انتقال‌دهنده‌های عصبی (نرم‌افزار) به دستگاه گوارش محیطی انتقال می‌دهد و همچنین بر عکس این مسیر نیز اتفاق می‌افتد. به صورت ساختاری ارتباط مستقیمی بین دستگاه عصبی مرکزی و ماهیچه‌های احشایی و دیگر ساختارهای اندام‌های انتهایی وجود دارد که روی عملکرد حسی، حرکتی، هورمونی، ایمنی و التهابی اثر می‌گذارد (گیمن و کو^۵، ۲۰۰۸). بنابراین، هیجان‌هایی مانند ترس، خشم، اضطراب، تحریک دردناک و استرس فیزیکی می‌تواند انتقال و تخلیه در دستگاه گوارش را به تعویق بیندازد. آنها همچنین می‌توانند عملکرد حرکتی روده را تحریک کنند که این امر خود را در کاهش زمان انتقال روده‌ای، افزایش فعالیت انقباضات، القای دفع و علائم اسهال نشان می‌دهد. همچنین استرس روان‌شناختی می‌تواند آستانه روده‌ای درد، ترشح مخاطی و عملکرد سد روده‌ای را مختل کند که با تولیدات سلولی باکتریایی که منجر به درد گوارشی و اسهال می‌شود، رابطه دارد (مایر و همکاران، ۲۰۱۵؛ دروسمن، ۲۰۱۶).

از سوی دیگر حرکت افزایش یافته، آسیب و التهاب احشایی می‌تواند مسیرهای احشایی صعودی را تقویت کند و روی مناطق مغزی اثر بگذارد که این امر منجر به درد بیشتر می‌شود. به طور کلی محرک‌هایی که از منابع حسی به مغز می‌روند (برای مثال صدا، بینایی، بو و احساسات جسمی و احشایی) نقش مهمی در تنظیم بازتاب‌ها و تعدیل حالات خلقی دارند. درون‌دادهای حسی توسط حافظه، شناخت و عاطفه تغییر داده و با ارتباطات عصبی در سیستم عصبی مرکزی، نخاع، سیستم عصبی خودمختار و سیستم عصبی روده یکپارچه می‌شوند (مایر، ۲۰۱۱). در واقع درون‌دادهای حسی می‌توانند اثرات فیزیولوژیک بر دستگاه گوارش داشته باشند و بر حرکت، دفع، عملکرد ایمنی و جریان خون در دستگاه گوارش اثر گذارند (دروسمن، ۲۰۰۶). از منظری دیگر، محور مغز- روده را می‌توان به عنوان سلسله‌مراتبی از بازتاب‌ها در نظر گرفت که از مدارهای بازتابی موجود در سیستم عصبی روده تا بالاترین حلقه‌های بازتابی شامل قشر اینسولا^۶ و قشر سینگولیت

1. Rajilić-Stojanović, Jonkers, Salonen, Hanevik & Raes

2. Oświęcimska, Szymłak, Roczniak, Girczys-Poędniok & Kwiecień

3. enteric nervous system

4. Jones, Dille, Drossman & Crowell

5. Gaman & Kuo

6. insula cortex

قدامی (ACC)^۱ را شامل می‌شود. در حالی که بسیاری از پاسخ‌های فیزیولوژیکی موضعی روده به تحریک شیمیایی یا انبساط، فقط شامل بازتاب‌های روده‌ای است اما بیشتر بازتاب‌های معده و مناطق دیگر در دستگاه گوارش در بازتاب‌های عصب واگ درگیر می‌شوند (دروسمن، ۲۰۱۶). پاسخ‌های روده به تحریک دردناک معمولاً شامل بازتاب‌های نخاعی و فرانخاعی است که با پاسخ‌های هیجانی و خودمختار قوی همراه می‌شود. درگیری مدارهای بیرونی دیواره روده، اطلاعات بیرونی و درونی را برای بهینه کردن تنظیم هوموستازیک کارکرد روده یکپارچه می‌کند (لیندال و اندرو، ۲۰۱۷). هسته‌های پوتامن^۲ یک اثر بازدارنده روی به دست آوردن این بازتاب‌ها دارد. در حالی که اثرات بالا-پایین که ریشه در مناطق قشری پیش‌پیشانی دارد می‌تواند تنظیم‌کننده بروندادهای سمپاتیک و عصب واگ باشد و همچنین شاخ پشتی را از طریق پایین فرستادن اثرات آن تعدیل کند؛ تاثیرات بالا - پایین در پاسخ به محرک‌های محیطی (برای مثال تهدید) و در یادآوری خاطرات شامل خاطرات درونی و احشایی درگیر است (مایر و همکاران، ۲۰۱۵). آگاهی هشیار به تصاویر درونی و احشایی یا توسط سیگنال‌های روده یا توسط یادآوری خاطرات احشایی و درونی این سیگنال‌ها ایجاد می‌شود و با ادراک احساسات هیجانی مانند درد، حس بی‌زاری یا بهزیستی رابطه دارد. بدین ترتیب قشر پیش‌پیشانی در بالاترین سطح این تنظیم ایستاده است و اطلاعات دریافت شده را به دیگر بخش‌های مغزی از جمله اینسولا و ACC و سیستم عصبی خودمختار می‌فرستد (اونگ، استولر و هر^۳، ۲۰۱۹). با توجه به آنچه گفته شد، تاثیر عوامل مغزی در IBS بسیار حائز اهمیت است و لازم است که در پژوهش‌ها توجه ویژه‌ای به آن شود، چرا که یافتن مکانیسم اثر آن می‌تواند نقش مهمی در علت شناسی، تشخیص و گشودن پنجره‌های درمانی جدید داشته باشد.

عوامل مغزی دخیل در IBS

به دنبال فرضیه ناکارآمدی محور مغز- روده، در پژوهش‌های سال‌های اخیر، توجه به عوامل مربوط به دستگاه عصبی به ویژه دستگاه عصبی مرکزی در سندرم روده تحریک‌پذیر افزایش قابل توجهی داشته است و محققان به دنبال یافتن نقش عوامل مغزی و نشانگرهای زیستی بر اساس مطالعات تصویربرداری مغزی بوده‌اند. اکثر این پژوهش‌ها با استفاده از روش‌های تصویربرداری مغزی شامل MRI و fMRI فعالیت مغزی افراد مبتلا به IBS را در حالات تجربی مختلف بررسی کرده و با گروه کنترل مقایسه کرده‌اند. در این مطالعات انجام شده، نابهنجاری‌هایی در مناطق مرتبط با درد در مغز بیماران IBS دیده شده است و همان گونه که پیشتر ذکر شد درد و ناراحتی شکمی از مهم‌ترین علائم IBS و یکی از برجسته‌ترین دلایلی است که باعث جست‌وجوی درمان از سوی بیماران می‌شود (زلینسکا، سالانگا، لودارکزیک و فیچن^۴، ۲۰۱۸). بنابراین در بررسی عوامل مغزی دخیل در IBS توجه به مسیرهای درد به ویژه درد مزمن اهمیت زیادی دارد.

نواحی مهمی از سیستم عصبی مرکزی که در درد نقش دارند شامل مناطق قشر حسی - حرکتی اولیه و ثانویه^۵ (S1 و S2)، قشر سینگولیت قدامی (ACC)، اینسولا، تالاموس، قشر پیش‌پیشانی^۶ (PFC)، مخچه و مناطق حرکتی مکمل^۷ (SAM) می‌شوند (بلنکستین، چن، دایمن و دیویس^۸، ۲۰۱۰؛ دیویس و مویدی^۹، ۲۰۱۲). بر اساس پژوهش‌های انجام شده، سیستم‌های جانبی از جمله قشر حسی - حرکتی اولیه و ثانویه، تالاموس و بعضی از قسمت‌های قشر اینسولا که در جنبه‌های حسی و متمایزکننده درد نقش دارد در IBS دچار مشکلاتی هستند (بلنکستین و همکاران، ۲۰۱۰). همچنین سیستم میانی شامل قشر جلویی - میانی سینگولیت، قسمت‌های جلویی قشر اینسولا و قشر پیشانی که برای جنبه‌های عاطفی و شناختی درد اهمیت دارد نیز در IBS نقش دارند (تریسی^{۱۰}، ۲۰۰۸). یکی از مطالعات پیشرو در این زمینه نشان داد که انبساط مقعدی دردناک در بیماران مبتلا به IBS در مقایسه با افراد سالم، فعالیت بیشتری را در قشر پیش‌پیشانی خلفی جانبی^{۱۱} (DLPFC) فراخوانی می‌کند اما در فعال‌سازی قشر میانی سینگولیت^{۱۲} (MCC) نقشی ندارد (سیلورمن، موناکاتا، اینز، ماندلکرن، هو و مایر^{۱۳}، ۱۹۹۷). یکی دیگر از مطالعات اولیه برای توصیف ماتریکس عصبی درد فعال شده توسط تحریک

1. anterior cingulate cortex (ACC)

2. putamen nucleus

3. Ong, Stohler & Herr

4. Zielińska, Sałaga, Włodarczyk & Fichna

5. primary and secondary somatosensory cortex

6. prefrontal cortex

7. supplementary motor area

8. Blankstein, Chen, Diamant & Davis

9. Davis & Moayed

10. Tracey, I.

11. dorsolateral prefrontal cortex

12. midcingulate cortex

13. Silverman, Munakata, Ennes, Mandelkern, Hoh & Mayer

A review on pathophysiology of irritable bowel syndrome with emphasis on the role of brain factors

گوارشی با استفاده از PET انجام شد و الگوهای فعالیت قشری را در پاسخ به تحریک دردناک و غیردردناک مری بررسی کرد. نتایج به دست آمده نشان داد که مناطق قشری درگیر در پردازش درد گوارشی، شبیه به آنهایی است که در مطالعات قبلی در مورد درد جسمی گزارش شده است. به طور خلاصه، تحریک غیردردناک مری فعالیت دو طرفه قشر حسی - حرکتی اولیه و ثانویه و اینسولا را فراخوانی و تحریک دردناک مری، قشر سینگولیت جلویی را فعال می کند (عزیز، اندرسون، والیند، ساندین، همدی^۱ و همکاران، ۱۹۹۷).

در برخی مطالعات انجام شده وضعیت ساختاری مغز بیماران مبتلا به IBS مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه‌ای با استفاده از MRI ساختاری روی بیماران IBS، نازک شدن قشری در aMCC و قشر اینسولا در بیماران IBS در مقایسه با افراد گروه کنترل دیده شد (دیویس، پاپ، چن، کان، کرولی و دیامنت^۲، ۲۰۰۸). در پژوهشی دیگر به بررسی این موضوع پرداخته شد که آیا ناپهنجاری ساختاری ماده خاکستری در مغز افراد مبتلا به IBS با علائم و مدت زمان اختلال و همچنین فاجعه‌سازی درد و ویژگی‌های شخصیتی بیماران رابطه دارد یا نه. نتایج به دست آمده نشان داد که در گروه بیمار افزایش ماده خاکستری در نواحی هیپوتالاموس و کاهش ضخامت ماده خاکستری در قشر میانی سینگولیت جلویی در مقایسه با گروه کنترل دیده می‌شود. همچنین یک رابطه منفی قوی بین ضخامت DLPFC و فاجعه‌سازی درد و یک رابطه مثبت بین ضخامت اینسولای جلویی و مدت درد وجود داشت. نازک شدن قشری اینسولا در بیمارانی که طول بیماری آنها کوتاه مدت بود دیده شد اما در بیمارانی که به صورت طولانی مدت از نشانه‌های IBS رنج می‌بردند، ضخامت اینسولا پهنجاری بود (بلنک استین و همکاران، ۲۰۱۰). در پژوهشی به بررسی تغییرات مغزی در نوجوانان مبتلا به IBS و مقایسه آن با گروه سالم پرداخته شد. در این پژوهش که با استفاده از fMRI انجام شد، نتایج به دست آمده نشان داد که بیماران در مقایسه با گروه کنترل، ضخامت قشری بیشتری را در سینگولیت پشتی و نازک شدن قشری را در بخش آهیانه‌ای پشتی و نواحی پیش‌پیشانی شامل DLPFC دارند. در بیماران شدت درد شکمی با ضخامت در S1 مرتبط بود در حالی که کیفیت زندگی بیماران با نازک شدن قشری اینسولا ارتباط داشت. شدت اختلال نیز با ضخامت قشری در DLPFC دو طرفه و قشر حلقه‌ای پیشانی رابطه داشت. بیماران همچنین یک همبستگی منفی بین PCC و DLPFC در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند که این نتیجه نشان‌دهنده اتصال ناپهنجاری بین شبکه پیش‌فرض^۳ (DMN) و شبکه شناختی مغز است (هابرد، بسراه، هینز، لادویک، راسولی^۴ و همکاران، ۲۰۱۶).

در پژوهشی دیگر که توسط لایوس، دینو، جیانگ، اس-مک نلی، زامانین^۵ و همکاران (۲۰۱۴) انجام شد به بررسی تفاوت‌های گروهی در حجم ماده خاکستری مغز در زنان مبتلا به IBS و مقایسه آن با گروه سالم پرداخته شد. نتایج به دست آمده نشان داد که گروه IBS در مقایسه با گروه سالم، حجم کمتری از ماده خاکستری مغز در مناطق شکنج پیشانی بالایی، اینسولای دو طرفه، آمیگدال دو طرفه، هیپوکامپ دو طرفه، بخش حلقه‌ای پیشانی دو طرفه میانی، سینگولیت چپ، S1 ساقه مغزی و هسته‌های پوتامن داشتند. دروسمن، رینگل، وت، لسرمن، لین^۶ و همکاران (۲۰۰۳) با استفاده از fMRI بین نشانه‌های بالینی بیماران IBS، حالات روانشناختی آنها و فعالیت ACC همبستگی یافتند. فعالیت ACC با اضطراب، رویدادهای استرس‌زای زندگی، راهبردهای مقابله‌ای ناسازگارانه و سابقه مورد سوءاستفاده واقع شدن همبسته بود. مرتز، مورگن، تانر، پیکنس، پرایس^۷ و همکاران (۲۰۰۰) نیز نشان دادند که در بیماران IBS و نه در گروه کنترل، درد منجر به فعالیت بیشتر در ACC می‌شود.

چائو، بی، شیاو، سو، چنگ^۸ و همکاران (۲۰۱۷) به بررسی تغییرات ضخامت قشری در زنان آسیایی مبتلا به IBS پرداختند. نتایج به دست آمده نشان داد که قشر پیشانی میانی منقاری^۹، قشر سینگولیت جلویی راست و اینسولای دو طرفه نازک شدن قشری را در بیماران IBS در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. علاوه بر این، ضخامت قشری به طور منفی با شدت و مدت درد شکمی رابطه داشت که شامل مناطق قشر پیشانی میانی منقاری چپ، ACC راست و اینسولای دو طرفه بود. همه این مناطق، با ویژگی‌های بازداری درد کاهش یافته، فاجعه‌سازی درد، افسردگی و اضطراب رابطه دارند. در پژوهشی دیگر که توسط لیو، لی، شاکر، سیلورمن، کرن^{۱۰} و همکاران (۲۰۱۷) روی

1. Aziz, Andersson, Valind, Sundin & Hamdy

2. Davis, Pope, Chen, Kwan, Crawley & Diamant

3. default mode network

4. Hubbard, Becerra, Heinz, Ludwick & Rasooly

5. Labus, Dinov, Jiang, Ashe-McNalley & Zامانین

6. Drossman, Ringel, Vogt, Leserman & Lin

7. Mertz, Morgan, Tanner, Pickens & Price

8. Chua, Bai, Shiao, Hsu & Cheng

9. rostral medial frontal cortex

10. Liu, Li, Shaker, Silverman & Kern

نوجوانان مبتلا به IBS انجام شد نتایج به دست آمده نشان داد که نوجوانان مبتلا به IBS در مقایسه با گروه کنترل، اتصال کاهش یافته بین هیپوتالاموس، قشر پیش پیشانی دو طرفه، قشر حسی - حرکتی دو طرفه و بخش‌هایی از لیمبیک را دارند که این قسمت‌ها در تنظیم هوموستازیک نقش دارند. کی، لیو، که، زو، یه^۱ و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهش خود به بررسی DMN در بیماران IBS و اثر اضطراب و افسردگی پرداختند. نتایج به دست آمده نشان داد که افراد مبتلا به IBS در مقایسه با گروه کنترل دامنه نوسانات با فرکانس پایین^۲ (ALFF) کاهش یافته در برخی از مناطق مرکزی DMN شامل MPFC، قشر سینگولیت پشتی، قشر آهیانه‌ای دو طرفه پایینی و قشر پیشانی میانی، قسمت حدقه‌ای راست شکنج پیشانی بالایی و قشر سینگولیت جلویی کناری و قشر سینگولیت جلویی شکمی و ALFF افزایش یافته را در اینسولای پشتی به صورت دو طرفه نشان داد. همچنین این بیماران اضطراب و افسردگی بالاتری را نشان دادند. همسو با این نتایج پژوهش لزن، کرگس، پرلستین، پرایس و رابینسون^۳ (۲۰۱۳) نشان داد که اتصال افزایش یافته بین DMN و مناطق مرتبط با درد وجود دارد.

در یک فراتحلیل کیفی شبکه‌های مغزی درگیر در IBS در مقایسه با گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت. به طور خلاصه، مناطق مغزی که در IBS بیشتر درگیر بودند شامل شبکه برانگیختگی هیجانی و شبکه آوران هوموستازیک بود. بر اساس شبکه برانگیختگی هیجانی، افراد مبتلا به IBS در مقایسه با گروه کنترل درگیری بیشتر گره‌های خاص شبکه برانگیختگی هیجانی (آمیگدال، pACC) را داشتند. هیچ کدام از این مناطق کانونی فعالیت مداوم بیشتری را در گروه کنترل نشان نداد. علاوه بر این، فعالیت قشر پیش پیشانی - میانی (منطقه‌ای از مغز که به طور منفی برانگیختگی هیجانی را تعدیل می‌کند) در IBS دیده نشد (تیلیش، مایر و لایوس^۴، ۲۰۱۱). درگیری بیشتر شبکه برانگیختگی هیجانی هماهنگ با افزایش اضطراب، گوش به‌زنگی و پاسخ‌های خودمختار تغییر یافته در IBS است (مایر، نلیبوف، چنگ و کائینو^۵، ۲۰۰۱). برخی محققان پیشنهاد داده‌اند که درگیری بیشتر مدار برانگیختگی هیجانی ممکن است در تشدید درد مرکزی نیز نقش داشته باشد (عزیز، اسکینترلر و انک^۶، ۲۰۰۰). علاوه بر این، بیماران IBS فعالیت متفاوتی نسبت به گروه کنترل در مناطق درگیر در شبکه آوران هوموستازیک را نشان دادند. مناطق تالاموسی میانی شامل هسته‌های جلویی-میانی در IBS فعالیت بیشتری داشتند. این هسته‌های تالاموس با سینگولیت جلویی و قشر پیش پیشانی اتصال دارد و هماهنگ با ارتباط قوی‌تر درون داده‌های آوران با پردازش‌های عاطفی و انگیزشی است (هاتاناکا، توکانو، همدا، اینس، ایتو^۷ و همکاران، ۲۰۰۳). همچنین در هر دو گروه IBS و افراد سالم فعالیت در اینسولا دیده می‌شود اما در گروه IBS فعالیت بیشتری از اینسولای پشتی تا میانی وجود دارد. علاوه بر این، فعالیت بیشتر در MCC نیز در افراد IBS دیده شده است و به طور کلی مناطق جلویی MCC در طی تحریک‌های احشایی فعال می‌شود. علاوه بر این، فعالیت بیشتر MCC جلویی که تا بخش بالایی pACC امتداد دارد در مطالعات درد غیردردناک^۸ مانند درد تصور شده و درد پیش‌بینی شده نیز گزارش شده است (تیلیش و همکاران، ۲۰۱۱). به طور قابل توجهی، افراد سالم فعالیت بیشتری را در مناطق قشری درگیر در تعدیل درد و هیجان‌ها مانند مناطق مربوط به توجه نشان داده‌اند که این مناطق شامل پیش پیشانی جانبی و پیش پیشانی میانی است (شیلر، لوی، نیو، لدوکس و فلیپس^۹، ۲۰۰۸). قشر پیشانی جانبی چپ نیز در کنترل شناختی هیجان‌ها از طریق بازاریابی نقش دارد و فعالیت کاهش یافته این منطقه در پژوهش‌های مختلف در اختلالات کنشی دیده شده است (اچسنر، ری، کوپر، رابرتسون، چوپرا^{۱۰} و همکاران، ۲۰۰۴).

پژوهش‌های محدودی با استفاده از الکتروانسفالگرافی^{۱۱} (EEG) روی بیماران IBS انجام شده است. در یک پژوهش کلاسیک با استفاده از EEG نشان داده شد که بیماران مبتلا به IBS نسبت بالاتری از خواب REM را در مقایسه با گروه سالم تجربه می‌کنند (کومار، تامپسون، وینگیت، وسلینوا-جنکینز و لیبی^{۱۲}، ۱۹۹۲). پژوهش پیشرو دیگر در این حوزه که توسط نومورا، فودوکو، ماتسوکا و هونگو^{۱۳}

1. Qi, Liu, Ke, XuB & Ye

2. Amplitude of Low Frequency Fluctuations

3. Letzen, Craggs, Perlstein, Price & Robinson

4. Tillisch, Mayer & Labus

5. Mayer, Naliboff, Chang & Coutinho

6. Aziz, Schnitzler & Enck

7. Hatanaka, Tokuno, Hamada, Inase & Ito

8. non-nociceptive

9. Schiller, Levy, Niv, LeDoux & Phelps

10. Ochsner, Ray, Cooper, Robertson & Chopra

11. electroencephalography

12. Kumar, Thompson, Wingate, Vesselinova-Jenkins & Libby

13. Nomura, Fukudo, Matsuoka & Hongo

A review on pathophysiology of irritable bowel syndrome with emphasis on the role of brain factors

(۱۹۹۹) صورت گرفت به بررسی ناهنجاری‌های EEG در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر پرداخت. نتایج به دست آمده نشان داد که ناهنجاری بیشتری در EEG افراد مبتلا به IBS (۲۹/۲ درصد) در مقایسه با گروه کنترل (۴/۲ درصد) دیده می‌شود. در پژوهشی که توسط تایاما، ساگامی، شیمادا، هونگو و فوکودو^۱ (۲۰۰۷) انجام شد به بررسی اثر ahCRH روی QEEG بیماران IBS پرداخته شد. بر اساس نتایج به دست آمده، بیماران مبتلا به IBS، توان آلفای کمتر و توان بتای بیشتری را در مقایسه با گروه کنترل در خط پایه نشان دادند. بعد از دادن ahCRH به بیماران تفاوت در طیف توان^۲ افراد IBS در مقایسه با گروه سالم از بین رفت و به نظر می‌رسد که این دارو EEG افراد بیمار را بهنجار می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد که بین بیماران مبتلا به IBS و افراد سالم از نظر نوسانات مغزی نیز تفاوت‌های مشخصی وجود داشته باشد.

بحث و نتیجه گیری

هدف از پژوهش حاضر مروری بر عوامل دخیل در پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک‌پذیر با تاکید بر نقش عوامل مغزی بود. در این مطالعه که به صورت مرور روایتی صورت گرفت، بر اساس بررسی ادبیات پژوهشی عوامل فیزیولوژیکی مختلفی همچون بیش حساسیتی احشایی، مشکل در حرکات دستگاه گوارش، پاسخ‌های غدد درون‌ریز، سابقه عفونت، حساسیت غذایی و التهاب روده‌ای، مشکل در تنظیم سروتونین و میکروبیوم‌ها در IBS پرداخته شد (دروسمن، ۲۰۱۶). علاوه بر عوامل گوارشی، در مطالعات سال‌های اخیر بیشتر از همه محققان روی تعامل بین دستگاه گوارش و بخش‌های مختلف دستگاه عصبی به ویژه دستگاه عصبی مرکزی تاکید کرده‌اند (لیندال و اندرو، ۲۰۱۷) و با استفاده از فرضیه ناکارآمدی محور مغز- روده به بیان مدلی جامع برای توصیف و تبیین علائم IBS پرداخته‌اند. در همین راستا توجه محققان به بررسی کارکرد و ساختاری مغزی بیماران مبتلا به IBS و مقایسه آن با افراد سالم روز به روز در حال افزایش است. بر اساس مرور صورت گرفته روی پیشینه پژوهشی در این حوزه در بسیاری از بیماران مبتلا به IBS هم ساختار و هم کارکرد مغزی در مقایسه با افراد سالم متفاوت است. این تفاوت‌ها هم در بخش‌های قشری و هم در بخش‌های زیر قشری دیده شده و با بسیاری از مناطق مرتبط با درد، مناطق مربوط به هیجان‌ها و شناخت مرتبط است (بلنک استین و همکاران، ۲۰۱۰؛ دیویس و همکاران، ۲۰۰۸؛ هابرد و همکاران، ۲۰۱۶؛ لزنز و همکاران، ۲۰۱۳). علاوه بر این، در بسیاری از مطالعات به بررسی ارتباطات کارکردی بین مناطق درون شبکه‌های مغزی پرداخته شده و تفاوت‌ها در شبکه‌های مغزی بین گروه IBS و سالم قابل ملاحظه است. با استفاده از یافته‌های به دست آمده در این حوزه می‌توان به فهم دقیق‌تر از مکانیسم‌های زیربنایی سندرم روده تحریک‌پذیر رسید و پنجره‌ای نو در فرآیند تشخیص و درمان این بیماران چه در موارد بالینی و چه در تحقیقات گشود. با توجه به آنچه گفته شد می‌توان از درمان‌های تحریک مغزی مانند تحریک مغناطیسی فراجمجه‌ای^۳ (TMS) و تحریک الکتریکی فراجمجه‌ای^۴ (tDCS) برای کاهش نشانه‌های جسمی و تعدیل حالات روانشناختی منفی بیماران مبتلا به IBS استفاده کرد. همچنین بررسی و مقایسه کارکرد مغزی این بیماران با استفاده از روش‌های ارزیابی عملکرد مغز قبل و بعد از انجام درمان‌های مختلف می‌تواند به عنوان شاخصی از تاثیر درمان مورد نظر مورد استفاده قرار گیرد. مهم‌ترین محدودیت پژوهش‌های مورد بررسی قرار گرفته این است که همه آنها طرح‌های مقطعی بوده و بر اساس آنها نمی‌توان مشخص کرد که تفاوت‌های مغزی دیده شده بین عملکرد مغزی بیماران IBS و افراد سالم پیش از ابتلا به بیماری وجود داشته و زمینه ساز ابتلای افراد بوده است، یا به مرور و پس از تجربه مزمّن نشانه‌های IBS این تغییرات ساختاری و کارکردی در مغز آنها ایجاد شده است. بنابراین پیشنهاد می‌شود که مطالعات آتی توجه بیشتری به انجام پژوهش‌های طولی در این حوزه نمایند.

منابع

- Aziz, Q., Schnitzler, A., & Enck, P. (2000). Functional neuroimaging of visceral sensation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17(6), 604-612.
- Aziz, Q. A. S. I. M., Andersson, J. L., Valind, S. V. E. N., Sundin, A., Hamdy, S. H. A. H. E. E. N., Jones, A. K., ... & Thompson, D. G. (1997). Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography. *Gastroenterology*, 113(1), 50-59.

1. Tayama, Sagami, Shimada, Hongo & Fukudo

2. power spectrum

3. transcranial magnetic stimulation

4. transcranial direct current stimulation

- Blankstein, U., Chen, J., Diamant, N. E., & Davis, K. D. (2010). Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology*, 138(5), 1783-1789.
- Bengtson, M. B., Ronning, T., Vatn, M. H., & Harris, J. R. (2006). Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Journal of Gut*, 55, 1754-1759.
- Chang, J. Y., Locke III, G. R., McNally, M. A., Halder, S. L., Schleck, C. D., Zinsmeister, A. R., & Talley, N. J. (2010). Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *The American journal of gastroenterology*, 105(4), 822.
- Chang, L., Sundaresh, S., Elliott, J., Anton, P. A., Baldi, P., Licudine, A., Mayer, M., Vuong, T., Hirano, M., Naliboff, B. D., Ameen, V. Z., & Mayer, E. A. (2009). Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 21, 149-159.
- Chua, C. S., Bai, C. H., Shiao, C. Y., Hsu, C. Y., Cheng, C. W., Yang, K. C., ... & Hsu, J. L. (2017). Negative correlation of cortical thickness with the severity and duration of abdominal pain in Asian women with irritable bowel syndrome. *PLoS one*, 12(8).
- Davis, K. D., Pope, G., Chen, J., Kwan, C. L., Crawley, A. P., & Diamant, N. E. (2008). Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing. *Neurology*, 70(2), 153-154.
- Defrees, D. N., & Bailey, J. (2017). Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Primary care*, 44(4), 655-671.
- Derbyshire, S. W. (2003). A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation. *The American journal of gastroenterology*, 98(1), 12-20.
- Drossman, D. A. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *gastroenterology*, 130(5), 1377-1390.
- Drossman, D. A. (2016). Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 150(6), 1262-1279.
- Drossman, D. A., Ringel, Y., Vogt, B. A., Leserman, J., Lin, W., Smith, J. K., & Whitehead, W. (2003). Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 124(3), 754-761.
- Dickhaus, B., Mayer, E. A., Firooz, N., Stains, J., Conde, F., Olivás, T. I., Fass, R., Chang, L., Mayer, M., & Naliboff, B. D. (2003). Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress. *American Journal of Gastroenterology*, 98, 135-143.
- Dunlop, S. P., Coleman, N. S., Blackshaw, E., Perkins, A. C., Singh, G., Marsden, C. A., & Spiller, R. C. (2005). Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(4), 349-357.
- Gaman, A., & Kuo, B. (2008). Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 11(4), 249-259.
- Ganji, A., Malekzadeh, F., Safavi, M., Nassri-Moghaddam, S., Nourie, M., Merat, Sh, Vahedi, H., Zendehdel, N., & Malekzadeh, R. (2009). Digestive and liver disease statistics in Iran. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 1, 56-62.
- Gros, D. F., Antony, M. M., McCabe, R. E., & Swinson, R. P. (2009). Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression. *Journal of Anxiety Disorders*, 23, 290-296.
- Hatanaka, N., Tokuno, H., Hamada, I., Inase, M., Ito, Y., Imanishi, M., ... & Takada, M. (2003). Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *Journal of Comparative Neurology*, 462(1), 121-138.
- Hellström, P. M. (2019). Pathophysiology of the irritable bowel syndrome-reflections of today. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*.
- Hubbard, C. S., Becerra, L., Heinz, N., Ludwick, A., Rasooly, T., Wu, R., ... & Nurko, S. (2016). Abdominal pain, the adolescent and altered brain structure and function. *PLoS One*, 11(5).
- Jones, M. P., Dille, J. B., Drossman, D., & Crowell, M. D. (2006). Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterology & Motility*, 18(2), 91-103.
- Kortnerink, J. J., Diederik, K., Benninga, M. A., & Tabbers, M. M. (2015). Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS one*, 10(5), e0126982.
- Kumar, D., Thompson, P. D., Wingate, D. L., Vesselinova-Jenkins, C. K., & Libby, G. (1992). Abnormal REM sleep in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 103(1), 12-17.
- Labus, J. S., Dinov, I. D., Jiang, Z., Ashe-McNalley, C., Zamanyan, A., Shi, Y., ... & Hobel, S. (2014). Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks. *Pain*, 155(1), 137-149.
- Lee, Y. J., & Park, K. S. (2014). Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(10), 2456.
- Letzen, J. E., Craggs, J. G., Perlstein, W. M., Price, D. D., & Robinson, M. E. (2013). Functional connectivity of the default mode network and its association with pain networks in irritable bowel patients assessed via lidocaine treatment. *The Journal of Pain*, 14(10), 1077-1087.
- Liu, X., Li, S. J., Shaker, R., Silverman, A., Kern, M., Ward, B. D., ... & Sood, M. R. (2017). Reduced functional connectivity between the hypothalamus and high-order cortical regions in adolescent patients with irritable bowel syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 65(5), 516.

A review on pathophysiology of irritable bowel syndrome with emphasis on the role of brain factors

- Linedale, E. C., & Andrews, J. M. (2017). Diagnosis and management of irritable bowel syndrome: A guide for the generalist. *Medical Journal of Australia*, 207(7), 309-315.
- Markow, C. J. (2006). *Does coping style moderate the relationship between irritable bowel syndromes related stressors and psychological distress in a clinical IBS population*. (Ph. D's thesis, University of Drexel).
- Matricon, J., Meleine, M., Gelot, A., Piche, T., Dapoigny, M., Muller, E., & Ardid, D. (2012). Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 36(11-12), 1009-1031.
- Mayer, E. A., Naliboff, B. D., Chang, L., & Coutinho, S. V. (2001). V. Stress and irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 280(4), 519-524.
- Mayer, E. A., Labus, J. S., Tillisch, K., Cole, S. W., & Baldi, P. (2015). Towards a system view of IBS. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(10), 592.
- Mayer, E. A., Savidge, T., & Shulman, R. J. (2014). Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 146(6), 1500-1512.
- Mertz, H., Morgan, V., Tanner, G., Pickens, D., Price, R., Shyr, Y., & Kessler, R. (2000). Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology*, 118(5), 842-848.
- Moloney, R. D., Johnson, A. C., O'mahony, S. M., Dinan, T. G., Greenwood-Van Meerveld, B., & Cryan, J. F. (2016). Stress and the microbiota-gut-brain axis in visceral pain: relevance to irritable bowel syndrome. *CNS neuroscience & therapeutics*, 22(2), 102-117.
- Nomura, T., Fukudo, S., Matsuoka, H., & Hongo, M. (1999). Abnormal electroencephalogram in irritable bowel syndrome. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 34(5), 478-484.
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down-and-up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23(2), 483-499.
- Ohman, L., & Simren, M. (2007). New insight into the the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Journal of Digestive and Liver Disease*, 39, 201-15.
- O'Malley, D., Quigley, E. M. M., Dinan T. G., & Cryan, F. J. (2011). Do interactions between stress and immune responses lead to symptom exacerbations in irritable bowel syndrome? *Journal of Brain, Behavior and Immunity*, 25, 1333-1341.
- Ong, W. Y., Stohler, C. S., & Herr, D. R. (2019). Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Molecular neurobiology*, 56(2), 1137-1166.
- Oświęcimska, J., Szymłak, A., Rocznik, W., Girczys-Poędniok, K., & Kwiecień, J. (2017). New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Advances in medical sciences*, 62(1), 17-30.
- Posserud, I., Agerforz, P., Ekman, R., Björnsson, E. S., Abrahamsson, H., & Simren, M. (2004). Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Journal of Gut*, 53, 1102-1108.
- Posserud, I., Ersryd, A., & Simr'en, M. (2006). Functional findings in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 12, 2814-2822.
- Qi, R., Liu, C., Ke, J., Xu, Q., Ye, Y., Jia, L., ... & Lu, G. M. (2016). Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in irritable bowel syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, 37(6), 1139-1145.
- Rajilić-Stojanović, M., Jonkers, D. M., Salonen, A., Hanevik, K., Raes, J., Jalanka, J., ... & Philippou, E. (2015). Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *The American journal of gastroenterology*, 110(2), 278.
- Saha, L. (2014). Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology*, 20(22), 6759.
- Saito, Y. A., Zimmerman, J. M., Harmsen, W. S., De Andrade, M., Locke, G. R., Petersen, G. M., & Talley, N. J. (2008). Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based casecontrol study. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 20, 790-797.
- Schiller, D., Levy, I., Niv, Y., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28(45), 11517-11525.
- Spiller, R., & Garsed, K. (2009). Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 41(12), 844-849.
- Tanaka, T., Manabe, N., Hata, J., Kusunoki, H., Ishii, M., Sato, M., Kamada, T., Shiotani, A., & Haruma, K. (2008). Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome using fingertip blood flow. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 20, 498-504.
- Tayama, J., Sagami, Y., Shimada, Y., Hongo, M., & Fukudo, S. (2007). Effect of alpha-helical CRH on quantitative electroencephalogram in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 19(6), 471-483
- Tillisch, K., Mayer, E. A., & Labus, J. S. (2011). Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 140(1), 91-100.
- Thoua, N. M. & Murray, C. D. (2011). Irritable bowel syndrome. *Journal of Medicine*, 39, 214-217.
- Tracey, I. (2008). Imaging pain. *British journal of anaesthesia*, 101(1), 32-39.
- Reya, E., & Talley, N.J. (2009). Irritable bowel syndrome: Novel views on the epidemiology and potential risk factors. *Journal of Digestive and Liver Disease*, 41, 772-780.

- Wang, X. J., & Camilleri, M. (2019). Personalized medicine in functional gastrointestinal disorders: Understanding pathogenesis to increase diagnostic and treatment efficacy. *World journal of gastroenterology*, 25(10), 1185.
- Xiong, L. S., Chen, M. H., Chen, H. X., Xu, A. G., Wang, W. A. & Hu, P. J. (2004). A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in South China: stratified randomized study by cluster sampling. *Journal of Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 19, 1217-1224.
- Zielińska, A., Sałaga, M., Włodarczyk, M., & Fichna, J. (2018). Chronic abdominal pain in irritable bowel syndrome—current and future therapies. *Expert review of clinical pharmacology*, 11(7), 729-739.



شپږه شپږه گاه علوم انساني و مطالعات فرمېځني
پرتال جامع علوم انساني



شپوشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی