



مقایسه طیف توان الکتروانسفالوگرافی بین بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر
و افراد سالم

The Comparison of Electroencephalography Power Spectrum Between
Patients with Irritable Bowel Syndrome and Healthy People

Sepideh Dehghani

Mohammad Ali Besharat

Reza Rostami

Reza Zomorrodi

Homayoun Vahedi

سپیده دهقانی*

محمدعلی بشارت**

رضا رستمی***

رضا زمردی****

همایون واحدی*****

Abstract

The aim of this study was to compare the power of ongoing oscillatory activity by using electroencephalography (EEG) between patients with IBS and healthy individuals. The present study was a basic-applied research and regarding the comparison of variables between IBS and healthy group, the study was designed as casual-comparative. The statistical population included patients with IBS who were referred to digestive clinic of Shariati hospital and Masoud digestive clinic in Tehran from 2015-2019. 11 IBS patients (7 female and 4 male) and 11 healthy (7 female and 4 male), gender and age-matched, were selected and brain oscillations were recorded by a 64-channel EEG at rest in eye-closed condition. Oscillations were analyzed by fast Fourier transform and independent t test. The results of power spectrum analysis showed that the IBS patients had augmented theta (4-8 Hz) power in all channels ($p < 0/05$). Increased theta power in IBS patients may contribute to chronic pain or represent the outcome of symptoms.

Keywords: Irritable Bowel Syndrome, Frequency Band, Power Spectrum

چکیده

هدف از پژوهش حاضر، مقایسه توان نوسانات جاری مغزی با استفاده از الکتروانسفالوگرافی در حالت استراحت بین افراد مبتلا به IBS و گروه سالم بود. مطالعه حاضر، از نوع بنیادی-کاربردی بود و با توجه به مقایسه متغیرهای پژوهش در دو نمونه از افراد مبتلا به IBS و افراد سالم، طرح پژوهش از نوع علی-مقایسه‌ای به‌شمار می‌رود. جامعه آماری شامل تمامی بیماران مبتلا به IBS مراجعه‌کننده به کلینیک گوارش بیمارستان شریعتی و کلینیک گوارش مسعود در شهر تهران از سال ۱۳۹۷-۱۳۹۴ بود. بدین منظور ۱۱ نفر (۷ زن و ۴ مرد) بیمار مبتلا به IBS و ۱۱ نفر (۷ زن و ۴ مرد) فرد سالم که از نظر سن و جنسیت با گروه بیمار هم‌تاسازی شده بودند، انتخاب شدند و نوسانات مغزی آن‌ها با استفاده از EEG ۶۴ کاناله در حالت استراحت و با چشمان بسته ثبت شد. نوسانات مغزی با روش تبدیل فوریه سریع و آزمون t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده از تحلیل طیف توان نشان داد که گروه بیمار نسبت به گروه کنترل، توان بالاتری را در باند فرکانسی تتا (۴-۸ هرتز) در همه کانال‌ها نشان می‌دهد ($p > 0/05$). افزایش توان تتا در بیماران مبتلا به IBS، ممکن است در درد مزمن این بیماران نقش داشته باشد و یا پیامد نشانه‌های تجربه‌شده توسط بیماران باشد.

واژه‌های کلیدی: سندرم روده تحریک‌پذیر، باند فرکانسی، طیف توان

*دانشجوی دکتری روان‌شناسی سلامت، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی دانشگاه تهران، تهران، ایران

**نویسنده مسؤل: استاد گروه روان‌شناسی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی دانشگاه تهران، تهران، ایران

***استاد گروه روان‌شناسی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی دانشگاه تهران، تهران، ایران

****محقق گروه روان‌پزشکی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا

*****دانشیار گروه گوارش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: besharat@ut.ac.ir

Received: 2 Feb 2020

Accepted: 19 Apr 2020

پذیرش: ۹۹/۰۱/۳۱

دریافت: ۹۸/۱۱/۱۳

مقدمه

سندرم روده تحریک‌پذیر^۱ (IBS) یک اختلال مزمن و ناتوان‌کننده کنشی گوارشی است که با درد یا ناراحتی شکمی و عادات روده‌ای تغییر یافته (اسهال، یبوست یا هر دو) مشخص می‌شود و در غیاب یک ناهنجاری زیستی و ساختاری قابل تشخیص، بروز پیدا می‌کند (گونارسون و سیمرن، ۲۰۰۹). در حال حاضر، تشخیص بیماری مبتنی بر ملاک‌های نشانه محور مانند ملاک رم^۲ است که بر اساس آن نباید هیچ‌گونه اختلال عضوی در دستگاه گوارش وجود داشته باشد و آخرین نسخه آن با عنوان «رم نسخه ۴» در سال ۲۰۱۶ به‌روزرسانی شد (دیفریس و بیلی، ۲۰۱۷). شیوع سندرم روده تحریک‌پذیر در سرتاسر جهان بین ۱ تا ۲۰ درصد است (سایوک و گایاوالی، ۲۰۱۵) این بیماری، رایج‌ترین تشخیص در بین اختلال‌های گوارشی است و ۲۵ تا ۵۰ درصد ارجاعات به متخصصان گوارش را شامل می‌شود (دیفریس و بیلی، ۲۰۱۷). افراد مبتلا به IBS از سیستم‌های بهداشتی بیشتر از افراد مبتلا به سایر بیماری‌های کنشی دستگاه گوارش استفاده و به‌دفعات بیشتری پزشک را ملاقات می‌کنند. این بیماران از آزمایش‌های تشخیصی و داروهای بیشتری استفاده می‌کنند و غیبت بیشتر و کارآمدی کمتری در محیط کار خود دارند (سها، ۲۰۱۴). بنابراین، IBS بار معناداری را برای فرد و جامعه ایجاد می‌کند و می‌تواند به‌صورت شدید کیفیت زندگی افراد مبتلا را مختل نماید (کان و چنگ، ۲۰۱۰). با وجود شیوع نسبتاً بالای IBS، این اختلال در سیستم‌های بهداشتی به‌خوبی مدیریت نشده است که 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 و همکاران، ۲۰۱۰).

علت شناسی IBS، پیچیده و چند عاملی است و هنوز به‌طور کامل و دقیق مشخص نشده است. عوامل فیزیولوژیکی مختلف مانند بیش حساسیتی احشایی^۳، مشکل در حرکات دستگاه گوارش، پاسخ‌های هورمونی ناهنجار، سابقه عفونت، حساسیت غذایی، التهاب روده‌ای، مشکل در تنظیم سروتونین و تغییر در میکروبیوم^۴‌های روده‌ای در IBS نقش دارند (دروسمن، ۲۰۱۶؛ لیندا و اندرو، ۲۰۱۷) در حال حاضر، روی تغییرات گوارشی به‌طور خاص، کمتر تأکید می‌شود و بیشتر از همه محققان بر تعامل بین دستگاه گوارش و بخش‌های مختلف دستگاه عصبی تأکید کرده‌اند (مایر، ۲۰۱۱). محور مغز- روده^۵ مدلی برای توصیف مسیرهای دوسویه ارتباط دهنده مراکز هیجانی و شناختی در مغز با احساسات احشایی و عملکرد روده‌ای است. این تعامل دوطرفه به‌وسیله کانال‌های ارتباطی مختلف شامل عصب‌های نخاعی، عصب واگ و اعصاب دو شاخه دستگاه عصبی خودمختار واسطه‌گری می‌شود (دروسمن، ۲۰۱۶؛ مایر، لایوس، تیلیش، گل و بالدی، ۲۰۱۵). در طی این بستر عصبی- ساختاری اطلاعات از مراکز هیجانی و شناختی مغز (قسمت‌های مربوط به افکار، احساسات، خاطرات و تنظیم درد) از طریق انتقال دهنده‌ها و تعدیل‌کننده‌های عصبی به دستگاه گوارش محیطی منتقل

1. irritable bowel syndrome
2. Rome
3. visceral hypersensitivity
4. microbiota
5. brain-gut axis

می‌شوند و برعکس این مسیر نیز اتفاق می‌افتد (گیمن و کو، ۲۰۰۸). به‌دنبال فرضیه ناکارآمدی محور مغز- روده، پژوهش‌های سال‌های اخیر، توجه ویژه و افزایش یافته‌ای به عوامل مربوط به دستگاه عصبی مرکزی به‌ویژه عوامل ساختاری و کارکردی مغز داشته است.

با توجه به آنچه گفته شد، یکی از نشانه‌های اصلی IBS درد شکمی است؛ بنابراین این بیماری جزء سندرم‌های درد مزمن به‌شمار می‌رود (زلینسکا، سالاکا، لودارکزیک و فیچنا، ۲۰۱۸). بر اساس مطالعات انجام شده، با استفاده از تصویربرداری عصبی، پاسخ‌های مغزی نسبت به درد القا شده در آزمایشگاه در این بیماران منجر به این فرضیه شده است که IBS، ممکن است ناشی از حساس‌سازی سیستم عصبی مرکزی در پردازش درد باشد. در یکی از اولین مطالعات انجام شده با استفاده از تصویربرداری عصبی کارکردی در سندرم روده تحریک‌پذیر، نتایج به‌دست آمده نشان داد که تحریک مقعدی دردناک در بیماران مبتلا به IBS در مقایسه با افراد سالم، فعالیت بیشتری را در قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی^۱ (DLPFC) فراخوانی می‌کند؛ اما در قشر میانی سینگولیت^۲ (MCC) هیچ فعالیتی مشاهده نشد (سیلورمن و همکاران، ۱۹۹۷). این فعالیت کاهش یافته و در برخی از موارد عدم فعالیت کامل در قشر سینگولیت قدامی^۳ (ACC) و MCC در برخی مطالعات دیگر نیز نشان داده شد (کوان و همکاران، ۲۰۰۵). از سوی دیگر، در برخی از مطالعات، بیماران مبتلا به IBS، فعالیت بیشتری را در ACC نشان داده‌اند که این امر نشان‌دهنده پاسخ‌های عاطفی به محرک احشایی دردناک است (ندیم، تیسای، لو، کو و سیه، ۲۰۱۱). در پژوهشی دیگر با استفاده از fMRI، نتایج به‌دست آمده نشان داد که افراد مبتلا به IBS، در مقایسه با گروه کنترل، اتصالات کاهش یافته هیپوتالاموس، قشر پیش‌پیشانی دوطرفه، قشر حسی- حرکتی دوطرفه و بخش‌هایی از لیمبیک را نشان می‌دهند و این بخش‌ها در تنظیم هوموستازیک بدن نقش مهمی دارند (لیو و همکاران، ۲۰۱۷).

بیشتر پژوهش‌های انجام شده در حوزه بررسی مغز با استفاده از fMRI انجام شده است. گرچه fMRI وضوح مکانی بالا و تخمین خوبی از مکان فرآیندهای نورونی دارد؛ اما دارای محدودیت‌هایی است. به‌عنوان مثال، برخی از مؤلفان سیگنال هموداینامیک fMRI را به‌عنوان یک نشانگر غیرمستقیم از فعالیت نورونی در نظر گرفته‌اند (گلوور، ۲۰۱۱). همچنین استفاده از fMRI نیاز به همکاری بالای بیمار، صرف هزینه زیاد و زیرساخت پیشرفته برای انجام آزمایش دارد و گاهی در کاربردهای بالینی نامناسب است (کوهن، ۲۰۱۴). محدودیت‌های استفاده از fMRI و همچنین کمبود پژوهش‌های انجام شده در حوزه بررسی عملکرد مغزی افراد مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر با استفاده از سایر روش‌های ارزیابی مغزی کم هزینه‌تر و قابل دسترس‌تر، پژوهش فعلی را به‌سمت استفاده از الکتروانسفالوگرافی^۴ (EEG)، به‌عنوان روشی جایگزین برای بررسی فعالیت مغزی بیماران مبتلا به IBS، سوق داده است.

1. dorsolateral prefrontal cortex
2. midcingulate cortex
3. anterior cingulate cortex
4. electroencephalography

ثبت EEG در حالت استراحت^۱ برای بررسی فعالیت مغزی جاری مفید است. سیگنال‌های ثبت شده از EEG می‌تواند کمی سازی و در پنج باند فرکانسی مختلف دسته‌بندی شود. این باندهای فرکانسی، ریتم‌های EEG یا نوسانات مغزی نیز نامیده می‌شوند و شامل نوسانات دلتا (۴-۱ هرتز)، تتا (۸-۴ هرتز)، آلفا (۱۲-۸ هرتز)، بتا (۳۰-۱۲) و گاما (بیشتر از ۳۰ هرتز و معمولاً کمتر از ۱۰۰ هرتز) هستند (یوریگان، گارسیا-زاپیرین، ۲۰۱۵). با این حال، دامنه فرکانسی دقیق تعیین شده برای هر باند فرکانسی می‌تواند در طی مطالعات مختلف متفاوت باشد. روش استاندارد برای کمی سازی نوسانات باند فرکانسی «تحلیل طیف توان^۲» نامیده می‌شود که توصیف کننده توزیع توان سیگنال در فرکانس‌های مختلف است (درسلر، اشنایدر، استوکمنز و کوچس، ۲۰۰۴). مطالعات اندکی با استفاده از EEG به بررسی کارکرد مغزی بیماران مبتلا به IBS پرداخته‌اند. در یک پژوهش کلاسیک، پژوهشی 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، ۱۹۹۲). پژوهش پیشرو دیگر در این حوزه که توسط نومورا، فودوکو، ماتسوکا و هونگو (۱۹۹۹) صورت گرفت به بررسی ناهنجاری‌های EEG در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر پرداختند. نتایج به‌دست 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 تحلیل طیف توان EEG، بیماران مبتلا به IBS در مقایسه با گروه کنترل، توان بتای بیشتری مشاهده شد. نتایج به‌دست آمده از تحقیقات دیگر نیز نشان داد که بیماران مبتلا به IBS توان آلفای کمتر و توان بتای بیشتری در مقایسه با گروه سالم در خط پایه دارند (تایاما، ساگامی، شیمادا، هونگو و فوکودو، ۲۰۰۷). بنابراین، بر اساس ادبیات پژوهش تفاوت بین طیف توان در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر و گروه سالم مورد انتظار است.

علاوه بر IBS، پژوهش‌های مختلف با استفاده از EEG به بررسی باندهای فرکانسی در دیگر سندرم‌های درد مزمن پرداخته است. برای مثال، برخی از مطالعات افزایش توان باندهای فرکانسی بتا و تتا در EEG حالت استراحت در بیماران دچار درد نوروپاتیک مزمن را گزارش داده‌اند که در سینگولیت قدامی و قشر پیش‌پیشانی و جسمی-حسی^۳ مکان‌یابی شده است (جنسن و همکاران، ۲۰۱۳؛ واکوویک و همکاران، ۲۰۱۴). در میگرن و سندرم درد منطقه‌ای پیچیده نیز طیف توان در فرکانس‌های پایین (دلتا و تتا) در EEG حالت استراحت به‌صورت افزایش یافته مشاهده شده است (بیجورک و همکاران، ۲۰۰۹؛ والتون، دو بیوس و لیناس، ۲۰۱۰). در فیبرومیالژیا نیز، بر اساس پژوهش‌های انجام شده کاهش توان در باندهای فرکانسی دلتا (گونزالز-رولدان، سیتگس و مونتویا، ۲۰۱۶) و افزایش توان در باند فرکانسی تتا در قسمت جلوی سر در EEG حالت استراحت نشان داده شده است (فالون، چپو، نورمیکو و استاناکاک، ۲۰۱۸). بدین ترتیب، بر اساس یافته‌های مختلف فعالیت فرکانس‌های پایین در حالت استراحت در سندرم‌های مختلف درد مزمن دیده می‌شود.

1. rest-EEG
2. power spectrum
3. somatosensory

با توجه به آنچه گفته شد، تحقیقات بسیار کمی به بررسی وضعیت طیف توان در افراد مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر پرداخته و در ایران نیز، تاکنون پژوهشی در این زمینه انجام نشده است؛ بنابراین هدف از پژوهش حاضر، مقایسه طیف توان در پنج باند فرکانسی مغزی بین افراد مبتلا به IBS و گروه سالم است و نتایج به‌دست آمده می‌تواند سهم مؤثری در شناخت پاتوفیزیولوژی، تشخیص و درمان سندرم روده تحریک‌پذیر داشته باشد.

روش

جامعه آماری، نمونه و روش اجرای پژوهش

پژوهش حاضر از نوع بنیادی- کاربردی بود و با توجه به مقایسه متغیرهای پژوهش در دو نمونه از افراد مبتلا به IBS و افراد سالم، طرح پژوهش از نوع علی- مقایسه ای به‌شمار می‌رود. جامعه آماری در پژوهش حاضر، تمامی بیماران مبتلا به IBS، مراجعه‌کننده به کلینیک گوارش بیمارستان شریعتی و کلینیک گوارش مسعود در شهر تهران از سال ۹۴ تا ۹۷ بودند که با تهیه لیستی از شماره تماس بیماران مراجعه‌کننده به این مراکز، با آن‌ها تماس گرفته شد. پس از شرح پژوهش برای بیماران، از بین افرادی که تمایل به شرکت در پژوهش داشتند و ملاک‌های ورود و خروج را نیز دارا بودند، ۱۲ فرد مبتلا به IBS انتخاب شدند که پس از انجام پژوهش به‌دلیل نویزی بودن یکی از داده‌های به‌دست آمده نمونه نهایی پژوهش به ۱۱ نفر (۷ زن و ۴ مرد) رسید. معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از: سن ۲۰ تا ۴۵ سال، تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر بر اساس معیارهای رم نسخه ۴، با نظر پزشک متخصص گوارش، راست دست بودن، عدم ابتلا به همزمان به یک بیماری جسمی جدی و وخیم مانند بیماری‌های قلبی و مولتیپل اسکلروزیس، عدم ابتلا به یک بیماری روان‌پریشی مانند اسکیزوفرنی و اختلال‌های وابسته به آن، عدم وجود سوء‌مصرف و وابستگی به مواد و تمایل بیمار برای شرکت در پژوهش. معیارهای خروج نیز شامل سابقه ابتلا به دیگر بیماری‌های جسمی دستگاه گوارش مانند سرطان روده و معده، سابقه اختلال نورولوژیکی، سابقه تشنج، ضربه به سر حاد و سابقه جراحی در ناحیه سر بود. علاوه بر گروه بیمار، ۱۱ نفر (۷ زن و ۴ مرد) از افراد سالم نیز که از نظر جنسیت و سن با گروه بیمار هم‌تاسازی شده بودند، به‌صورت در دسترس و با توجه به ملاک‌های ورود و خروج انتخاب شدند. دامنه سنی بیماران بین ۲۰ تا ۴۵ سال با میانگین ۳۳/۳۶ و انحراف استاندارد ۵/۱۶ و دامنه سنی گروه کنترل ۲۵ تا ۴۰ سال با میانگین ۳۱ و انحراف استاندارد ۳/۳۷ بود. نتایج به‌دست آمده از آزمون t دو گروه مستقل نشان داد که بین دو گروه بیمار و کنترل از نظر میانگین سنی تفاوت معنادار آماری وجود ندارد ($t=-2/36$ ، $p=0/21$). همچنین بین دو گروه از نظر علائم اضطراب و افسردگی بر اساس تکمیل پرسشنامه DASS-21 (لاویباند و لاویباند، ۱۹۹۵) تفاوت معناداری دیده نشد. برای انجام پژوهش، از شرکت‌کنندگان خواسته شد که به آزمایشگاه ملی نقشه‌برداری مغز مراجعه کنند. قبل از انجام آزمایش، معاینه شرایط جسمی و روانی شرکت‌کنندگان توسط پزشک آزمایشگاه انجام شد و فرم مربوط به عدم منع شرکت در پژوهش و رضایت‌نامه کتبی توسط شرکت‌کنندگان تکمیل گردید. لازم به‌ذکر است که این طرح زیرمجموعه‌ای از طرح پژوهشی

مصوب در مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران در تاریخ ۱۳۹۷/۱۱/۱۸ با کد اخلاق به شماره IR.TUMS.DDRI.REC1397.020 است. ثبت داده‌های EEG در طی یک جلسه در آزمایشگاه ملی نقشه‌برداری مغز انجام شد.

ثبت داده‌های EEG در حالت استراحت

ثبت سیگنال EEG، با استفاده از کلاه ۶۴ کاناله BrainCap MR، تقویت‌کننده Brain Amp MR (Brain Products GmbH, Gilching, Germany) Plus و نرم‌افزار ثبت BrainVision Recorder انجام گرفت. الکترودها طبق سیستم استاندارد الکتروگذارایی بین‌المللی ۲۰-۱۰ روی کلاه نصب شده بودند. تمام الکترودها به صورت آنلاین به یک الکتروود که روی FCZ قرار گرفته بود ارجاع داده شد (الکتروود مرجع^۱) و یک گراند مشترک در منطقه AFZ جای گرفته بود. پوست سر زیر الکترودها با الکل تمیز شد و با تزریق ژل به زیر الکتروود سعی شد، مقاومت الکترودها به زیر پنج کیلو اهم برسد. سیگنال‌های EEG با اعمال یک فیلتر میان‌گذر سخت‌افزاری در باند ۰/۰۱-۲۵۰ هرتز و با نرخ نمونه‌برداری ۵۰۰۰ هرتز ثبت شدند. از شرکت‌کننده خواسته شد که در هنگام ثبت EEG آرام و بدون حرکت بماند و در عین حال، هشیاری خود را حفظ کند. داده‌های EEG در حالت چشم بسته به مدت پنج دقیقه ثبت شد.

تحلیل داده‌های EEG در حالت استراحت

پیش‌پردازش داده‌های EEG

داده‌های EEG، به صورت آفلاین با استفاده از کدهای نوشته شده در محیط MATLAB (Math Works, MA, USA) و با کمک جعبه ابزار EEGLAB (دلورم و مکیح، ۲۰۰۴) پردازش شدند. در ابتدا به منظور بررسی عدم خواب‌آلودگی افراد در طی ثبت، به صورت چشمی از روی داده‌های خام EEG اطمینان حاصل شد که امواج دلتا و تتای آشکار که به طور معمول در EEG در حالت خواب دیده می‌شود، وجود نداشته باشد. سپس هر ثبت EEG به دوره‌های زمانی^۲ ۲ ثانیه‌ای تقسیم شد. این دوره‌های زمانی به صورت چشمی مورد بررسی قرار گرفتند تا کانال‌ها و تکه‌های زمانی^۳ نویزی که با آرتیفکت‌های قابل ملاحظه آلوده شده بود حذف شوند. بدین منظور، از تابع حذف دوره زمانی در EEGLAB برای حذف تکه‌های دیتای EEG با دامنه‌های بزرگ‌تر از ۵۰ میکروولت استفاده شد. علاوه بر این، برای به حداقل رساندن نویزهای باقیمانده، تحلیل مؤلفه‌های مستقل^۴ (ICA) برای حذف مؤلفه‌های مرتبط با فعالیت ماهیچه‌ای و حرکات مرتبط با چشم به کار برده شد. به دنبال ICA، فیلتر باتروث^۵ در باند ۱ تا ۷۰ هرتز (با شیفت فاز صفر و شیب ۲۴ دبی بر اکتاو) و فیلتر ناچ

-
1. reference
 2. epoch
 3. time-segment
 4. independent component analysis
 5. butterworth

۵۰ هرتز برای حذف نویز برق شهر استفاده شد. در داده مربوط به هر آزمودنی، تعداد مؤلفه‌های ICA که از ۶۴ مؤلفه ICA حذف شد، بیشتر از ۲۰ درصد نبود. در نهایت، داده‌ها به‌منظور به حداقل رساندن اثرات رسانایی حجمی^۱ با یک فیلتر فضایی لاپلاسی^۲ باز-رفرنس^۳ شدند (نودا و همکاران، ۲۰۱۷).

تحلیل طیف توان EEG

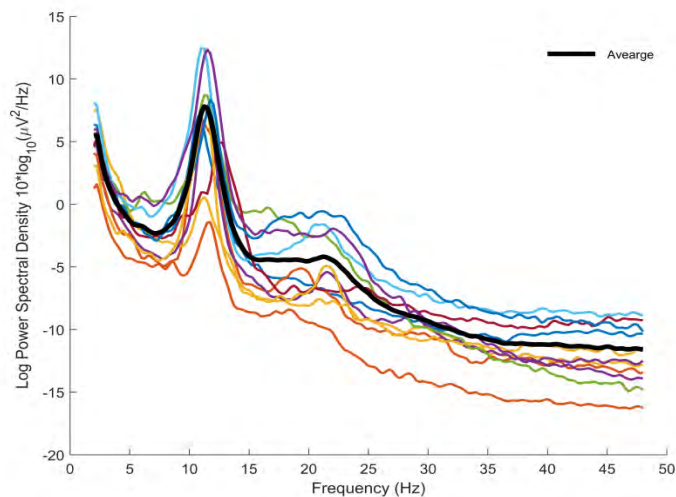
تحلیل طیف توان داده‌های EEG پیش‌پردازش شده با استفاده از تبدیل فوریه سریع^۴ انجام شد. در این تحلیل، خروجی‌ها توصیف کننده توان (میکروولت به توان دو) باندهای فرکانسی مختلف هستند. به این منظور، دوره‌های زمانی در یک پنجره هنینگ^۵ (۱۰ درصد) ضرب و تبدیل فوریه انجام شد. توزیع طیفی برای همه دوره‌های زمانی و برای هر فرد و الکتروود به‌صورت جداگانه میانگین گرفته شد و مقادیر توان مطلق درون باندهای فرکانسی از پیش تعیین شده به‌دست آمد. دلتا به‌عنوان توان میانگین در بازه ۴-۱ هرتز، تتا در بازه ۸-۴ هرتز، آلفا در بازه ۱۲-۸ هرتز، بتا در بازه ۳۰-۱۲ هرتز و گاما در دامنه ۴۵-۳۰ هرتز تعریف شد. برای نشان دادن تفاوت توان در هر باند فرکانسی بین دو گروه بیمار و سالم آزمون t مستقل و تصحیح نرخ کشف نادرست^۶ (FDR) با استفاده از نرم‌افزار MATLAB در سطح معناداری $p > 0.05$ به‌کار برده شود.

یافته‌ها

برای بررسی تفاوت طیف توان در باندهای فرکانسی دلتا (۴-۱ هرتز)، تتا (۸-۴ هرتز)، آلفا (۱۲-۸ هرتز)، بتا (۳۰-۱۲ هرتز) و گاما (۴۵-۳۰ هرتز) بین بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر و گروه کنترل از تحلیل فوریه سریع (FFT) استفاده شد. شکل ۱، طیف توان EEG در حالت استراحت با چشمان بسته را در گروه سالم نشان می‌دهد. هر خط رنگی طیف توان را برای هر آزمودنی به‌صورت جداگانه نشان می‌دهد و خط مشکی، نشان‌دهنده میانگین طیف توان برای همه افراد در گروه کنترل است.

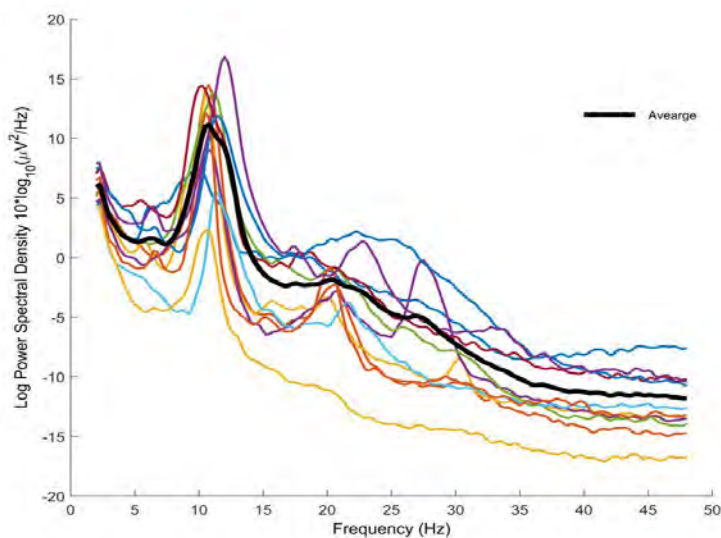
-
1. volume conduction
 2. Laplacian spatial filter
 3. re-reference
 4. fast Fourier transform
 5. window Hanning
 6. false discovery rate

مقایسه طیف توان الکتروانسفالوگرافی بین بیماران مبتلا به ...



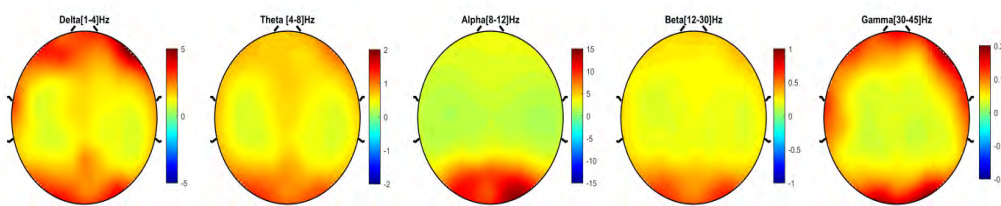
شکل ۱- طیف توان EEG در حالت استراحت با چشمان بسته در گروه کنترل سالم

در شکل ۲، طیف توان EEG در حالت استراحت با چشمان بسته در گروه بیمار نشان داده شده است. هر خط رنگی نشان‌دهنده طیف توان برای هر آزمودنی به صورت جداگانه و خط مشکی، نشان‌دهنده میانگین طیف توان برای همه افراد در گروه بیمار است.

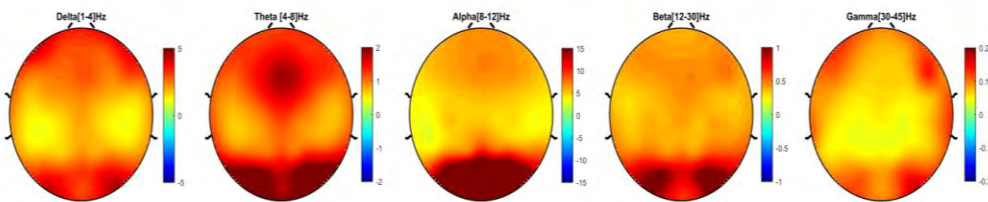


شکل ۲- طیف توان EEG در حالت استراحت با چشمان بسته در گروه بیماران مبتلا به IBS

با توجه به شکل‌های ۱ و ۲، تفاوت مشخصی بین طیف توان میانگین در EEG در حالت استراحت بین گروه بیمار و سالم دیده می‌شود. بدین صورت که توان همه باندهای فرکانسی (۴۵-۱ هرتز) در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل سالم است. برای نشان دادن دقیق‌تر این موضوع، در شکل ۳ توزیع توپوگرافیک توان EEG در حالت استراحت با چشمان بسته به تفکیک باندهای فرکانسی در گروه کنترل و در شکل ۴ توزیع توپوگرافیک توان EEG در حالت استراحت با چشمان بسته به تفکیک باندهای فرکانسی در گروه بیمار نشان داده شده است. نوار رنگی در کنار هر شکل میزان توان هر باند فرکانسی را نشان می‌دهد.



شکل ۳- توزیع توپوگرافیک EEG، در حالت استراحت با چشمان بسته در گروه کنترل سالم

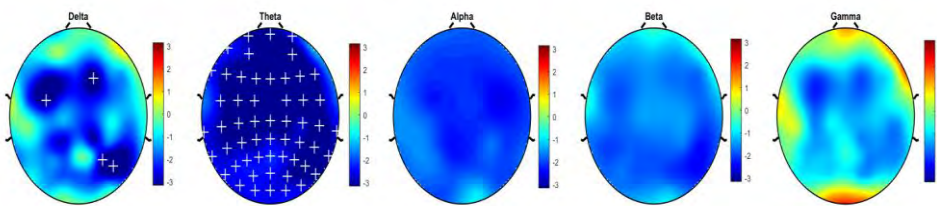


شکل ۴- توزیع توپوگرافیک EEG، در حالت استراحت با چشمان بسته در گروه بیماران مبتلا به IBS

با مقایسه توزیع توپوگرافیک EEG، در حالت استراحت در دو گروه سالم و بیمار، افزایش توان EEG در همه باندهای فرکانسی در گروه بیمار قابل مشاهده است و این افزایش بیشتر از همه در باند فرکانسی تتا دیده می‌شود. به منظور بررسی معناداری این تفاوت، از آزمون t دو گروه مستقل استفاده شد. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون کلموگراف-اسمیرنوف استفاده شد ($p < 0.05$). شکل ۵، تفاوت توزیع توپوگرافیک طیف توان در دو گروه بیمار و سالم را نشان می‌دهد. در واقع، این توپوپلات‌ها نشان‌دهنده نقشه مقادیر t است و علامت‌های + روی توپوپلات‌ها تفاوت‌های معنادار آماری را در کانال‌های EEG در سطح مقادیر $p > 0.05$ نشان می‌دهد. توجه به انجام مقایسه‌های چندگانه، برای کنترل کردن خطای نوع اول از تصحیح FDR استفاده شد. نوار رنگی کنار هر توپوپلات، نشان‌دهنده مقادیر t است. با توجه به این که مقادیر t از

مقایسه طیف توان الکتروانسفالوگرافی بین بیماران مبتلا به ...

تفاوت بین توان در دو گروه بیمار و سالم به دست آمده است (HC-IBS)، مقدار t منفی نشان دهنده میزان توان بیشتر باند فرکانسی در گروه بیمار است که با رنگ آبی در توپوپلات نشان داده می شود و وجود علامت های + این تفاوت را معنادار می داند. با توجه به نتایج نشان داده شده در شکل ۵، گروه بیمار نسبت به گروه کنترل، توان بالاتری را در باند فرکانسی تتا (۴-۸ هرتز) در همه کانال ها نشان می دهد ($p > 0.05$). در باند فرکانسی دلتا (۱-۴ هرتز) نیز تفاوت معنادار بین گروه بیمار و سالم در ۴ کانال دیده شده است؛ اما به دلیل پراکنده بودن و عدم مجاورت کانال های مذکور، این تفاوت اهمیت نوروفیزیولوژیک ندارد.



شکل ۵- تفاوت توزیع توپوگرافیک طیف توان EEG، در حالت استراحت بین دو گروه بیماران مبتلا به IBS و گروه سالم

بحث و نتیجه گیری

هدف از پژوهش حاضر، بررسی و مقایسه توان باندهای فرکانسی EEG، در حالت استراحت بین بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر و افراد سالم بود. بدین منظور از دو گروه از افراد مبتلا به IBS و افراد سالم EEG در حالت استراحت با چشمان بسته گرفته و طیف توان در این دو گروه محاسبه و با یکدیگر مقایسه شد. نتایج به دست آمده نشان داد که در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر در مقایسه با گروه کنترل توان باند فرکانسی تتا در EEG حالت استراحت در تمام کانال ها و توان باند فرکانسی دلتا در چهار کانال بیشتر است؛ اما در سایر باندهای فرکانسی تفاوت معناداری در هیچ کدام از کانال های EEG بین دو گروه دیده نشد. این یافته ها با نتایج پژوهش نومورا و همکاران (۱۹۹۹) و تایاما و همکاران (۲۰۰۷) که تفاوت معنادار در باندهای فرکانسی آلفا و بتا را در بیماران مبتلا به IBS و گروه کنترل نشان داده اند ناهمسو است که این امر، می تواند ناشی از تفاوت در حجم نمونه و طرح پژوهش باشد. از سوی دیگر، بر اساس پژوهش های قبلی انجام شده در انواع سندرم های درد مزمن که IBS نیز جزئی از آنها است، الگوهای مشابه از افزایش فعالیت تتا در اختلال درد نوروپاتی (جنسن و همکاران، ۲۰۱۳؛ واکوویک و همکاران، ۲۰۱۴)، سندرم درد منطقه ای پیچیده (والتون، دو بیوس و لیناس، ۲۰۱۰)، بیماران مبتلا به میگرن (بجورک و همکاران، ۲۰۰۹) و فیبرومیالژیا (فالون و همکاران، ۲۰۱۸) نشان داده شده که نتایج پژوهش فعلی با آنها همسو است.

با توجه به نظریه های موجود، تغییرات در فعالیت باندهای فرکانسی مغز در حالت استراحت می تواند نشان دهنده وجود پاتوفیزیولوژی مرکزی باشد. بر اساس مطالعات انجام شده، منابع نورونی توان تتای افزایش

یافته در بخش‌های مربوط به ماتریکس درد مانند مناطق میانی پیش‌پیشانی و قشر سینگولیت قدامی جای گرفته است (استرن، جینمونود و سارنتین، ۲۰۰۶). پژوهش‌های قبلی روی حیوانات نشان داده است که افزایش توان نوسانات تتا با بدکارکردی تالاموسی مرتبط است (لی بلنس، لی، سیلورمن، الیان و ساب، ۲۰۱۴). در واقع، بازداری کاهش یافته تالاموس با انفجارهای نورونی افزایش یافته در فرکانس چهار هرتز ارتباط دارد که می‌تواند منبع توان تتای افزایش یافته باشد. این پدیده نارسایی تالاموس-قشری^۱ (TCD) نامیده می‌شود که به تعامل افزایش یافته و بیش از حد بین تالاموس و فعالیت قشری فراخوانده توسط انفجارهای تیز کلسیم در آستانه پایین در تالاموس اشاره می‌کند (لیناس، یوربانو، لزنیک، رمیرز و ون مارل، ۲۰۰۵). نشانگر TCD، افزایش توان در باندهای فرکانسی پایین (دلتا و تتا) است و در ادبیات پژوهش به‌عنوان علت احتمالی یا عامل اثرگذار در درد نوروپاتی و دیگر اختلالات مرتبط با درد در نظر گرفته می‌شود (واکویک و همکاران، ۲۰۱۴). TCD ممکن است، در فعالیت مناطق پردازش‌کننده درد قشری نقش داشته باشد که منجر به تداوم و تشدید درد مزمن می‌شود و به‌هنگار کردن فعالیت آن می‌تواند برای درمان سندرم‌های درد مزمن از جمله سندرم روده تحریک‌پذیر اهمیت بالینی داشته باشد (دوس سانتوس پینرو و همکاران، ۲۰۱۶).

برخی از پژوهش‌های انجام شده، تغییرات ساختاری و کارکردی را در تالاموس بیماران مبتلا به IBS، گزارش کرده‌اند. برای مثال، در بیماران مبتلا به IBS، مناطق تالاموسی میانی شامل هسته‌های جلویی میانی، فعالیت بیشتری را نسبت به گروه کنترل نشان دادند. این هسته‌های تالاموس با سینگولیت جلویی و قشر پیش‌پیشانی اتصال دارد و با ارتباط قوی‌تر ورودی‌های آوران با پردازش‌های عاطفی و انگیزشی مرتبط است (مایر، نیلبوف و کریچ، ۲۰۰۶؛ تابر، ون، کان و هارلی، ۲۰۰۴). همچنین در بیش‌حساسیتی احشایی به‌عنوان مؤلفه کلیدی IBS، ارتباط کارکردی مثبت افزایش یافته در قشر سینگولیت قدامی و تالاموس دیده شده است (ایزنهور و همکاران، ۲۰۱۷). تغییرات دیده شده می‌تواند به‌عنوان شواهدی برای TCD در سندرم روده تحریک‌پذیر در نظر گرفته شود.

علاوه بر این، مکانیزم مربوط به نقش TCD، در درد مزمن پیشنهاد می‌کند که افزایش فعالیت تتا به‌ویژه در قشر پیشانی نشانگر ظرفیت بازداری کاهش یافته برای تعدیل درد درون‌زاد است که در ادراک درد مداوم نقش دارد (دوس سانتوس پینرو و همکاران، ۲۰۱۶). برای ارزیابی این که آیا TCD، نشان‌دهنده یک مکانیزم پاتوفیزیولوژیکی بالقوه معتبر برای IBS است و آیا تفاوت‌های دیده شده بازتابی از آسیب‌پذیری برای درد مزمن یا یک تغییر ناسازگارانه مرتبط با تجربه چند ساله نشانه‌ها است، این امر به تحقیقات بعدی نیاز دارد. با این حال، اگر نشان داده شود که TCD، نقش مهمی در تجربه IBS و دیگر سندرم‌های درد دارد، این امر می‌تواند کاربردهای بالینی زیادی داشته باشد. برای مثال، بعد از بهبود علائم درد در بیماران مبتلا به درد نوروپاتی و به‌دنبال درمان ضایعات تالاموس، قدرت تتا در جلوی پیشانی طبیعی شد (سارنتین، استرن، افنبرگ، روسون و جینمونود، ۲۰۰۶). همچنین فرکانس‌های پیک آلفا و تتا اخیراً به‌عنوان یک نشانگر اثربخشی درمان تحریک

1. thalamocortical dysrhythmia

مقایسه طیف توان الکتروانسفالوگرافی بین بیماران مبتلا به ...

الکتریکی مستقیم فراجمعه‌ای^۱ (tDCS) در درد نوروپاتییک مورد استفاده قرار گرفته است (جرنیام و همکاران، ۲۰۱۵). فعالیت افزایش یافته تتا روی ارزیابی بالینی آن تأکید می‌کند که تنها نیازمند EEG بالینی پایه و حداقل پردازش است و همچنین بهنجار شدن فعالیت باند فرکانسی تتا، می‌تواند به‌عنوان شاخصی از اثربخشی درمان‌های انجام شده برای بیماران در نظر گرفته شود.

از منظری دیگر، افزایش توان تتا می‌تواند در حالتی گسترده‌تر با درد مزمن رابطه داشته باشد و این گزاره به‌طور آزمایشی در یک مقاله مروری سیستماتیک در مورد مطالعات الکتروفیزیولوژیکی بررسی شده است (پینریو و همکاران، ۲۰۱۶). این امر، منجر به این احتمال می‌شود که تغییرات نوسانات دیده شده در انواع سندرم‌های درد مزمن می‌تواند مرتبط با مکانیزم رایج پاتوفیزیولوژی یا نشان‌دهنده پیامد درد مزمن طولانی یا علائم مرتبط باشد. پینریو و همکاران (۲۰۱۶)، رابطه بین توان تتا افزایش یافته و خستگی مزمن^۲ را نشان داده‌اند و خستگی مزمن می‌تواند به‌طور بالقوه در تغییرات نوسانات مغزی با فرکانس پایین سهم داشته باشد. خستگی مزمن، یک نشانه شایع در بسیاری از سندرم‌های درد مزمن از جمله IBS است (ونساس و همکاران، ۲۰۱۲) و اثرات آن روی الکتروفیزیولوژی مغز به تحقیقات آتی نیاز دارد. همچنین شایان ذکر است که این بدنه تحقیقاتی به‌طور عمده با استفاده از یافته‌های به‌دست آمده از بیماران مبتلا به درد نوروپاتییک به‌دست آمده است.

از سوی دیگر، در پژوهش‌های حیوانی، فعالیت باند فرکانسی تتا در نخستی‌ها (تقریباً ۸-۴ هرتز) انعکاس یک دامنه متمایز از فعالیت‌هایی است که به‌طور مشابه، نوسانات تتا مشاهده شده در هیپوکامپ موش‌ها نامیده می‌شود (تقریباً ۱۲-۴ هرتز). در نخستی‌ها، تتا به‌طور گسترده در کل مغز توزیع شده است (راگاوچری و همکاران، ۲۰۰۶) و به‌نظر می‌رسد که انعکاسی از عملکردهای فعال قشر تولید کننده به‌ویژه در طی فرآیندهای شناختی سطح بالا مانند رمزگذاری و بازیابی حافظه، حفظ حافظه کاری، کشف و نوآوری و تشخیص نیاز برای کنترل بالا به پایین است (کاوانا و فرانک، ۲۰۱۴). بر اساس تحقیقات قبلی انجام شده روی عملکرد شناختی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر، برخی از فرآیندهای شناختی مانند توجه (فیلیپس، رایت و کنت، ۲۰۱۴)، بازداری شناختی (شاستر و تاپلک، ۲۰۰۹) و حافظه اپیزودیک بینایی-فضایی (کندی و همکاران، ۲۰۱۴) در این بیماران نسبت به گروه کنترل دارای نقص و مشکل است. همچنین بر اساس برخی از پژوهش‌های پیشین، عملکرد هیپوکامپ که یکی از منابع تولید باند فرکانسی تتا در نظر گرفته شده است (راگاوچری و همکاران، ۲۰۰۶) در بیماران مبتلا به IBS، در مقایسه با گروه کنترل تغییر کرده است. برای مثال، در مطالعه‌ای نشان داده شد که انتقال عصبی گلوتامات در هیپوکامپ افراد مبتلا به IBS، در مقایسه با افراد سالم نابهنجار است (مایر، نیلبوف و چنگ، ۲۰۰۲) و در مطالعه‌ای دیگر فعالیت کاهش یافته هیپوکامپ در بیماران IBS در مقایسه با افراد سالم دیده شد (ایزاوا و همکاران، ۲۰۱۲). بنابراین، تغییر در فعالیت باند فرکانسی تتا می‌تواند ناشی از تغییرات ساختاری یا کارکردی در منابع تولید کننده نوسانات تتا از جمله تالاموس

1. transcranial direct current stimulation

2. fatigue

و هیپوکامپ باشد. پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آتی از روش‌های مکان‌یابی منبع یا ابزارهایی با وضوح مکانی بالا مانند fMRI برای پیدا کردن منابع تتای ناپهنجار استفاده شود تا بتوان به‌درک دقیق‌تری از ناپهنجاری‌های دیده شده در EEG افراد مبتلا به IBS دست یافت.

این مطالعه دارای چند محدودیت است. طرح مقطعی پژوهش اجازه بررسی این موضوع را نمی‌دهد که تغییرات دیده شده در EEG نشان‌دهنده یک علت مستعد کننده پاتوفیزیولوژیکی در IBS یا نتیجه تجربه مزمن درد و سایر نشانه‌های بیماری است. مسئله دیگر این است که در غیاب گروه‌های کنترل بیماران سایر اختلالات کنشی گوارشی یا سایر بیماران درد مزمن، امکان بررسی این موضوع وجود ندارد که آیا تفاوت‌های دیده شده مختص IBS است یا این که جنبه‌ای کلی از درد مزمن به‌شمار می‌رود. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های بعدی، طرح‌های طولی و استفاده از گروه‌های کنترل بیمار موردتوجه جدی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش با مساعدت و همکاری آزمایشگاه ملی نقشه‌برداری مغز انجام شد. بدین‌وسیله از مدیریت محترم آزمایشگاه و کارشناسان بخش‌های TMS و EEG که صمیمانه ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از مدیریت محترم پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران و از تمامی شرکت‌کنندگان در پژوهش که با صبر و شکیبایی ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- Aizawa, E., Sato, Y., Kochiyama, T., Saito, N., Izumiya, M., Morishita, J., ... & Fukudo, S. (2012). Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on FMRI and dynamic causal modeling. *Gastroenterology*, 143(5), 1188-1198.
- Björk, M. H., Stovner, L. J., Engström, M., Stjern, M., Hagen, K., & Sand, T. (2009). Interictal quantitative EEG in migraine: a blinded controlled study. *The Journal of Headache and Pain*, 10(5), 331-339.
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), 414-421.
- 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), 822-832.
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Defrees, D. N., & Bailey, J. (2017). Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Primary Care*, 44(4), 655-671.

- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*. 134(1), 9-21.
- dos Santos Pinheiro, E. S., de Queiros, F. C., Montoya, P., Santos, C. L., do Nascimento, M. A., Ito, C. H., ... & Sá, K. N. (2016). Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature. *PLoS One*. 11(2), e0149085.
- Dos Santos Pinheiro, E. S., de Queiros, F. C., Montoya, P., Santos, C. L., do Nascimento, M. A., Ito, C. H., ... & Sá, K. N. (2016). Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature. *PloS one*. 11(2), 773-782.
- Dressler, O., Schneider, G., Stockmanns, G., & Kochs, E. F. (2004). Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies. *British Journal of Anesthesia*. 93(6), 806-809.
- Drossman, D. A. (2016). Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 150(6), 1262-1279.
- Fallon, N., Chiu, Y., Nurmikko, T., & Stancak, A. (2018). Altered theta oscillations in resting EEG of fibromyalgia syndrome patients. *European Journal of Pain*. 22(1), 49-57.
- Gaman, A., & Kuo, B. (2008). Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 11(4), 249-259.
- Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery Clinics*. 22(2), 133-139.
- González-Roldán, A. M., Cifre, I., Sitges, C., & Montoya, P. (2016). Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest. *Pain Medicine*. 17(6), 1058-1068.
- Gunnarsson, J., & Simrén, M. (2009). Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Journal of Digestive and Liver Disease*. 41(11), 788-793.
- Icenhour, A., Witt, S. T., Elsenbruch, S., Lowén, M., Engström, M., Tillisch, K., ... & Walter, S. (2017). Brain functional connectivity is associated with visceral sensitivity in women with Irritable Bowel Syndrome. *NeuroImage: Clinical*. 15(4), 449-457.
- Jensen, M. P., Sherlin, L. H., Gertz, K. J., Braden, A. L., Kupper, A. E., Gianas, A., ... & Hakimian, S. (2013). Brain EEG activity correlates of chronic pain in persons with spinal cord injury: clinical implications. *Spinal Cord*. 51(1), 55-58.
- Kennedy, P. J., Clarke, G., O'Neill, A., Groeger, J. A., Quigley, E. M. M., Shanahan, F., ... & Dinan, T. G. (2014). Cognitive performance in irritable bowel syndrome: evidence of a stress-related impairment in visuospatial memory. *Psychological Medicine*. 44(7), 1553-1566.
- Khan, S., & Chang, L. (2010). Diagnosis and management of IBS. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 7(10), 565-581.

- 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.
- Kwan, C. L., Diamant, N. E., Pope, G., Mikula, K., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2005). Abnormal forebrain activity in functional bowel disorder patients with chronic pain. *Neurology*, *65*(8), 1268-1277.
- LeBlanc, B. W., Lii, T. R., Silverman, A. E., Alleyne, R. T., & Saab, C. Y. (2014). Cortical theta is increased while thalamocortical coherence is decreased in rat models of acute and chronic pain. *PAIN®*, *155*(4), 773-782.
- 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.
- Liu, X., Li, S. J., Shaker, R., Silverman, A., Kern, M., Ward, D. B., ... & 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), 516-519.
- Llinás, R., Urbano, F. J., Leznik, E., Ramírez, R. R., & Van Marle, H. J. (2005). Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends in Neurosciences*, *28*(6), 325-333.
- Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depressions Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Journal of Behavior Research and Therapy*, *33*(3), 335-343.
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(8), 453-466.
- 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), 592-605.
- Mayer, E. A., Naliboff, B. D., & Chang, L. (2002). Evolving pathophysiological model of functional gastrointestinal disorders: implications for treatment. *The European Journal of Surgery*, Supplement.=Acta chirurgica. Supplement. (587), 3-9.
- Mayer, E. A., Naliboff, B. D., & Craig, A. B. (2006). Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology*, *131*(6), 1925-1942.
- Ngernyam, N., Jensen, M. P., Arayawichanon, P., Auvichayapat, N., Tiamkao, S., Janjarasjitt, S., ... & Auvichayapat, P. (2015). The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology*, *126*(2), 382-390.
- Niddam, D. M., Tsai, S. Y., Lu, C. L., Ko, C. W., & Hsieh, J. C. (2011). Reduced hippocampal glutamate-glutamine levels in irritable bowel syndrome: preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy. *The American Journal of Gastroenterology*, *106*(8), 1503-1511.

- Noda, Y., Zomorodi, R., Saeki, T., Rajji, T. K., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Nakamura, M. (2017). Resting-state EEG gamma power and theta-gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolateral prefrontal rTMS in patients with depression. *Clinical Neurophysiology*. 128(3), 424-432.
- Nomura, T., Fukudo, S., Matsuoka, H., & Hongo, M. (1999). Abnormal electroencephalogram in irritable bowel syndrome. *Scandinavian journal of Gastroenterology*. 34(5), 478-484.
- Phillips, K., Wright, B. J., & Kent, S. (2014). Irritable bowel syndrome and symptom severity: Evidence of negative attention bias, diminished vigour, and autonomic dysregulation. *Journal of Psychosomatic Research*. 77(1), 13-19.
- Raghavachari, S., Lisman, J. E., Tully, M., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., & Kahana, M. J. (2006). Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators. *Journal of Neurophysiology*. 95(3), 1630-1638.
- Saha, L. (2014). Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology*. 20(22), 6759-6773.
- Sarnthein, J., Stern, J., Aufenberg, C., Rousson, V., & Jeanmonod, D. (2006). Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain*. 129(1), 55-64.
- Sayuk, G. S., & Gyawali, C. P. (2015). Irritable bowel syndrome: modern concepts and management options. *The American Journal of Medicine*. 128(8), 817-827.
- Shuster, J., & Toplak, M. E. (2009). Executive and motivational inhibition: Associations with self-report measures related to inhibition. *Consciousness and Cognition*. 18(2), 471-480.
- Silverman, D. H., Munakata, J. A., Ennes, H. E. L. E. N. A., Mandelkern, M. A., Hoh, C. K., & Mayer, E. A. (1997). Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*. 112(1), 64-72.
- Stern, J., Jeanmonod, D., & Sarnthein, J. (2006). Persistent EEG over activation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *Neuroimage*. 31(2), 721-731.
- Taber, K. H., Wen, C., Khan, A., & Hurley, R. A. (2004). The limbic thalamus. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 16(2), 127-132.
- 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.
- Urigüen, J. A., & Garcia-Zapirain, B. (2015). EEG artifact removal—state-of-the-art and guidelines. *Journal of Neural Engineering*. 12(3), 031001.
- Vuckovic, A., Hasan, M. A., Fraser, M., Conway, B. A., Nasserolelami, B., & Allan, D. B. (2014). Dynamic oscillatory signatures of central neuropathic pain in spinal cord injury. *The Journal of Pain*. 15(6), 645-655.
- Walton, K. D., Dubois, M., & Llinas, R. R. (2010). Abnormal thalamocortical activity in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type I. *Pain*. 150(1), 41-51.

- Wensaas, K. A., Langeland, N., Hanevik, K., Mørch, K., Eide, G. E., & Rortveit, G. (2012). Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. *Gut*, *61*(2), 214-219.
- 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.

