

การออกกำลังกายที่เพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส

Physical Exercise Enhancing Adult Hippocampal Neurogenesis

ภุชณูวัชร ไชยโคตร*

บทคัดย่อ

การค้นพบการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองผู้ใหญ่เป็นการค้นพบครั้งสำคัญทางประสาทวิทยาศาสตร์และวิทยาศาสตร์การออกกำลังกาย เป็นการล้มล้างความเชื่อดั้งเดิมที่ว่าเซลล์ประสาทในสมองไม่สามารถแยกเซลล์และโครงสร้างไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ การสร้างเซลล์ประสาทใหม่เป็นกระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์เกิดใหม่ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ซึ่งมีหน้าที่ในด้านการจดจำและการเรียนรู้ ในแต่ละวันสมองของผู้ใหญ่จะมีเซลล์

ประสาทเกิดใหม่นับหมื่นเซลล์และลดลงอย่างรวดเร็วเมื่ออายุมากขึ้น มีหลักฐานมากมายยืนยันว่าการออกกำลังกายแบบแอโรบิคระดับเบาจนถึงระดับความหนักปานกลางสามารถเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ได้ด้วยกลไกหลายประการ ดังนั้น การออกกำลังกายซึ่งเป็นวิธีการที่ง่ายและประหยัด อาจสามารถชะลอและแก้ไขความผิดปกติจากความเสื่อมตามวัยและโรคทางสมองบางประการ

Abstract

The discovery of neurogenesis in adult brain was a breakthrough in neuroscience and exercise science, confronted the universal belief that adult neurons did not undergo proliferation and that structure could not be changed. Adult neurogenesis refers to the growth of new neurons in adult hippocampal formation which responsible for cognitive skills and learning. Thousands

of newborn cells are created daily in early adulthood and quickly decreasing thereafter. There are strong evidences to support that low to moderate aerobic physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis by several potential mechanisms. Thus, physical exercise which easy to obtain and save cost might slow down and correct aging and certain pathogenesis of brain.

1. บทนำ

การค้นพบกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ (Adult neurogenesis) ในสมองของผู้ใหญ่ได้ล้มล้างความเชื่อเดิมๆที่ว่า เซลล์ประสาท (Neurons)

ในสมองของผู้ใหญ่จะหยุดการเปลี่ยนแปลงหรืออยู่ในภาวะเสถียร (Neurostability) และเข้าสู่ภาวะเสื่อมตามอายุที่มากขึ้น ในปัจจุบันเป็นที่ทราบแน่ชัดแล้วว่า

*อาจารย์ประจำ สาขาวิชากายภาพบำบัด คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยคริสเตียน

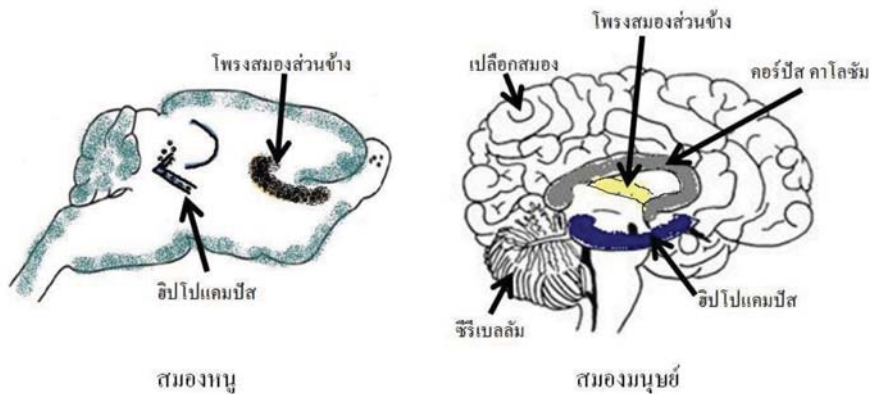
โครงสร้างสมองสามารถเปลี่ยนแปลงได้ เซลล์ประสาทสามารถเจริญเติบโตและปรับเปลี่ยนโครงสร้างและหน้าที่ให้สัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อมและการเรียนรู้ได้ หรือที่เรียกว่า ความยืดหยุ่นของสมอง (Neuroplasticity) (Jessberger and Gage, (2008) : 684 - 691) โดยสร้างเดนไดรติกสไปน (Dendritic spine) มากขึ้นทำให้เกิดการไซแนปส์ (Synapse) ที่แข็งแรงขึ้น เกิดเป็นวงจรประสาทที่ขยายกว้างและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น แม้ว่ากระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองมนุษย์เกิดได้ตลอดชีวิต แต่มีอัตราการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น เป็นผลให้ประสิทธิภาพในการเรียนรู้ และจดจำในผู้สูงอายุลดลง (Abrous, et al., 2005 : 523 - 569) อย่างไรก็ตาม จากความก้าวหน้าทางด้านประสาทวิทยาศาสตร์ที่ศึกษาอย่างจริงจังมาหลายทศวรรษ ได้ค้นพบปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ มีความเป็นไปได้สูงที่จะชะลอหรือรักษาอาการโรคความเสื่อมของสมองได้ในอนาคต

2. การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส

การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ เป็นกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ที่เกิดในสมองของผู้ใหญ่ เซลล์ประสาทใหม่ที่ถูกสร้างขึ้นมีความสำคัญต่อกระบวนการ

ทำงานขั้นพื้นฐานของสมอง เช่น การรับกลิ่น การเรียนรู้ และจดจำ และมีบทบาทความสำคัญในการยับยั้งการเกิดโรคทางสมองบางประเภท (Lisman, 1999 : 233 - 242) ประกอบด้วยขั้นตอน การแบ่งเซลล์ (Proliferation) ของเซลล์ต้นกำเนิดประสาท (neural stem/progenitor cells) และพัฒนาเป็นเซลล์ประสาทที่สมบูรณ์ จากนั้นเซลล์ประสาทนี้จะเดินทาง (migration) ไปยังตำแหน่งที่ถูกต้อง เพื่อไซแนปส์และทำงานเชื่อมต่อกับเซลล์ประสาทเดิม เกิดเครือข่ายเซลล์ประสาทที่แข็งแรงและซับซ้อนขึ้น (Carl, et al., 2006 : 84 - 92)

ในสมองของมนุษย์ และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอื่นๆ (ภาพที่ 1) มีบริเวณที่เป็นแหล่งสร้างเซลล์ประสาทใหม่อยู่อย่างน้อยสองบริเวณ คือบริเวณซับเวนตริคิวลาร์ (Subventricular zone ;SVZ) ในโพรงสมองส่วนข้าง (Lateral ventricles) และบริเวณเดนเทตไจรัส (Dentate gyrus; DG) ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (Hippocampal formation) และอาจมีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองบริเวณอื่นๆ เช่น บริเวณสมองชั้นนอก (Neocortex) ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวกับการอ่าน การวางแผน การวิเคราะห์ การสังเคราะห์ และการทำการตัดสินใจ แต่ยังเป็นที่ยกเถียงและต้องค้นหาหลักฐานการวิจัยสนับสนุนเพิ่มเติม (Dayer, et al., 2005: 415 - 427)



ภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างสมองของมนุษย์และหนูที่มีความคล้ายคลึงกัน

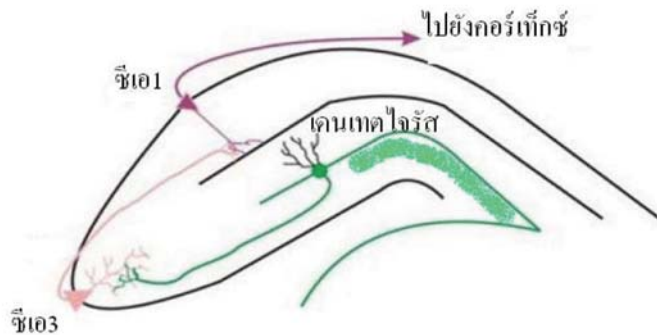
สมองส่วนฮิปโปแคมปัสเป็นโครงสร้างสมองของระบบลิมบิก (Limbic system) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างความทรงจำและการเรียนรู้ คำว่า 'ฮิปโปแคมปัส' มาจากภาษากรีกซึ่งหมายถึง 'ม้าหน้า' เนื่องจากมีรูปร่างลักษณะโค้ง และยังถูกเปรียบเทียบกับ 'เขาแกะ' ในภาษาละติน เรียกว่า คอร์นุ แอมโมนิสหรือ ซีเอ (Cornu Ammonis; CA) โดยวางตัวในสมองกลีบขมับภายใต้พื้นผิวเปลือกคอร์เท็กซ์ สามารถแบ่งย่อยได้ 2 ส่วนคือ

1. ส่วนซีเอ พบเซลล์รูปพีรามิด (Pyramidal cells) มีหน้าที่ในการรับสัญญาณประสาทเข้าและนำสัญญาณประสาทส่งต่อ ประกอบด้วย ซีเอ1 ซีเอ2

ซีเอ3 โดยซีเอ1 จะเชื่อมต่อกับสมองส่วนฮิปโปแคมปัส

2. เคนเทตไจรัส มีรูปร่างคล้ายรูปตัวซี (c-shaped structure) พบเซลล์รูปทรงกลม (Granule cells) ขนาดเล็ก

เซลล์รูปทรงกลมในเคนเทตไจรัสยื่นแอกซอน (Axon) ไปเชื่อมต่อกับเดนไดรต์ (Dendrites) ของเซลล์รูปพีรามิดในบริเวณซีเอ3 และแอกซอนของเซลล์พีรามิดในบริเวณซีเอ3 ยื่นไปเชื่อมต่อกับเดนไดรต์ของเซลล์พีรามิดในบริเวณซีเอ1 และแอกซอนของเซลล์รูปพีรามิดในบริเวณซีเอ1 ก็ไปเชื่อมต่อกับเซลล์ประสาทบริเวณอื่นๆ ต่อไปในบริเวณคอร์เท็กซ์ (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 แสดงการไซแนปส์เซลล์ประสาทในเคนเทตไจรัสและบริเวณซีเอ1 และซีเอ3

ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส พบเซลล์ต้นกำเนิดประสาทและเซลล์ลูกหลาน (Neural stem/daughter cells) และเซลล์องค์ประกอบอื่นๆ เรียกว่า บ้านของเซลล์ต้นกำเนิดประสาท (Neural stem cell niche) ซึ่งเป็นบริเวณที่เหมาะสมต่อการคงอยู่และการทำหน้าที่ของเซลล์ต้นกำเนิดประสาท ประกอบด้วยองค์ประกอบย่อยหลายอย่าง เช่น เซลล์แอสโตรไซต์ (Astrocyte) เซลล์เอนโดทีเลียล (Endothelial cells) เซลล์ประสาทที่โตเต็มที่ (Mature neurones) เป็นต้น โดยทั่วไปการสร้างเซลล์ประสาทใหม่แบ่งออกเป็นระยะตามลำดับได้ดังนี้ (ภาพที่ 3) ในระยะไมโทซิสพบการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดประสาท (Neural stem/progenitor cell proliferation) ซึ่งในปัจจุบัน

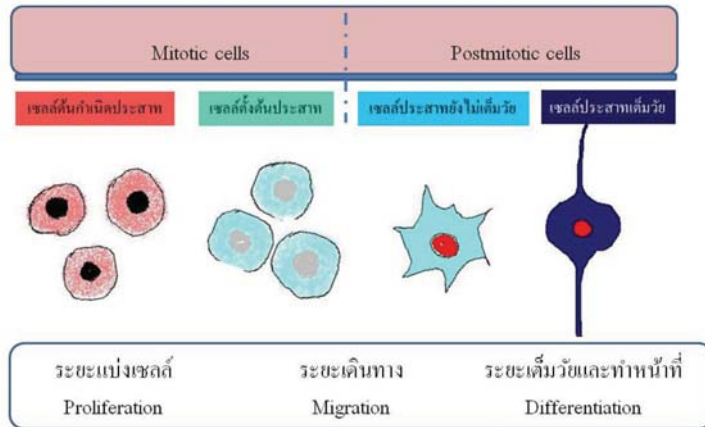
ไม่สามารถระบุความแตกต่างระหว่างเซลล์ต้นกำเนิดประสาท (neural stem cells) และเซลล์ตั้งต้นประสาท (Neural progenitor cells) ได้อย่างเจาะจง จึงเรียกรวมว่า "เซลล์ต้นกำเนิดประสาท" (Neural stem/progenitor cells; neural precursor cells) ในระยะนี้ จะเกิดการกำหนดชนิดของเซลล์ที่จำเพาะ (Cell fate determination) กล่าวคือ เซลล์ต้นกำเนิดประสาทจะแบ่งตัวให้เซลล์ตั้งต้นประสาทและเซลล์ในระบบประสาท ได้แก่ เซลล์ประสาท เซลล์แอสโตรไซต์ และเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ กระบวนการกำหนดชนิดของเซลล์ที่จำเพาะมีปัจจัยต่างๆ ควบคุมอย่างรัดกุม นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยภายนอก เช่น ยา และสารชีวภาพ อาจมีผลต่อกระบวนการกำหนดชนิดของเซลล์

วารสารมหาวิทยาลัยคริสเตียน

ปีที่ ๑๖ ฉบับที่ ๓ (กันยายน-ธันวาคม) ๒๕๕๓

ในสมองหลังจากนั้นเซลล์ที่รอดชีวิตระยะแรก (Early survival cells) จะเข้าสู่ระยะหลังของการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส (Postmitotic maturation phase) โดยเซลล์ตั้งต้นประสาทจะเดินทางไปยังบริเวณเป้าหมาย (Cell migration) และเกิดการเชื่อมต่อกับวงจรประสาทเดิมของเซลล์ประสาทใหม่ (Cell integration) และ

ต่อด้วยระยะเซลล์รอดชีวิตระยะท้าย (Late survival cell) และกลายเป็นเซลล์ที่พัฒนาให้มีหน้าที่อย่างเจาะจง (Differentiated cells) และอาจกลายเป็นเซลล์ตั้งต้นประสาท ที่สามารถปรับกลไกในเซลล์ให้กลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิดประสาทได้โดยกระบวนการเจริญพัฒนาย้อนกลับ (Kempermann, 2008: 163-169)



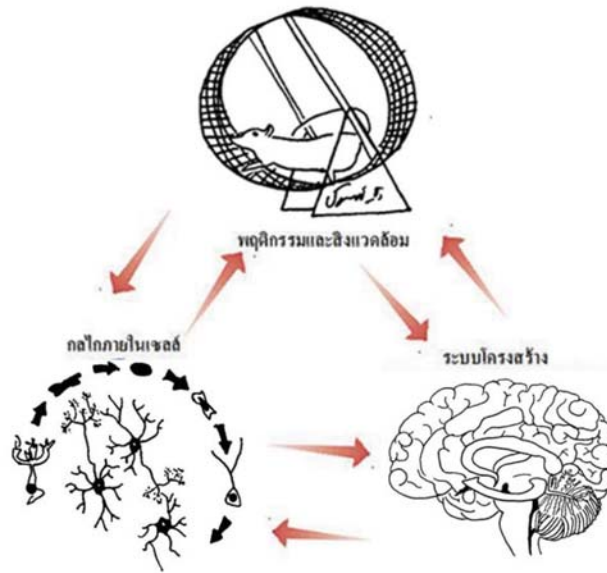
ภาพที่ 3 แสดงขั้นตอนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทจไรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสของมนุษย์ เริ่มตั้งแต่การแบ่งเซลล์ (Proliferation) ต่อด้วยการเดินทาง (Migration) ไปยังตำแหน่งเป้าหมายที่เหมาะสม และเจริญไปสู่การเป็นเซลล์ประสาทที่เติบโตและมีหน้าที่อย่างเจาะจง (Differentiation)

ในปัจจุบัน นักประสาทวิทยาศาสตร์ได้ทำการศึกษาการสร้างเซลล์ประสาทใหม่โดยมีเป้าหมาย 2 ด้านคือ เพื่อศึกษาคุณสมบัติด้านชีววิทยาพื้นฐานและการทำงานของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทโดยเฉพาะในสมองส่วนเดนเทจไรัส เพื่อในอนาคตมนุษย์จะสามารถควบคุมและกระตุ้นให้เกิดการซ่อมแซม (Repair) หรือฟื้นฟูเซลล์ (Regeneration) ของเซลล์ประสาทที่ได้รับการบาดเจ็บหรือถูกทำลาย ซึ่งเป็นประโยชน์มหาศาลกับวงการแพทย์และผู้ป่วยโรคทางสมอง

3. การควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ในมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอื่นๆ เกิดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่

ในบริเวณเดนเทจไรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและบริเวณฮิบโปแคมปัส จากการศึกษาทดลองในหนูโตเต็มวัยพบว่าในแต่ละวัน เซลล์ประสาทใหม่จะถูกสร้างขึ้นในสมองส่วนเดนเทจไรัส ประมาณ 9000 เซลล์ ในขณะที่ในบริเวณฮิบโปแคมปัส ไชเนคาคการณว่า อาจจะมีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ที่มากกว่านั้น อาจมากถึง 30000 เซลล์ต่อวัน (Cameron and McKay, 2001 : 406-417) ทำให้เกิดคำถามว่ามีปัจจัยอะไรที่ทำให้เกิดการกระบวนการดังกล่าวขึ้น และปัจจัยอะไรบ้างที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการดังกล่าว



ภาพที่ 4 แสดงการควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ที่ซับซ้อนหลายระดับ

การควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ที่เกิดขึ้นในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสนั้นมีความซับซ้อนเนื่องจากเกิดขึ้นในหลายระดับ (ภาพที่ 4) กล่าวคือ ปัจจัยในระดับเซลล์ (Cellular process level) และ ปัจจัยระดับพฤติกรรม (Behavior level) สามารถส่งผลต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ นอกจากนั้น ปัจจัยระดับโครงสร้าง (Systemic level) สามารถส่งผลต่อการควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ได้เช่นกัน ก่อให้เกิดเครือข่ายการทำงานและการควบคุมที่ซับซ้อน (Leuner, et al., 2006 : 216-224) การควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในระดับเซลล์ได้แก่ การควบคุมปัจจัยทางพันธุกรรม การควบคุมวัฏจักรเซลล์และกลไกการรอดชีวิตของเซลล์ รวมทั้งสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสม เซลล์ประสาทชนิดต่างๆ สื่อสารระหว่างกันอย่างเหมาะสม ที่เรียกว่า บ้านของเซลล์ต้นกำเนิด (Neural stem cell niche) การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่เหมาะสม เช่น การอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่กระตุ้นให้เกิดการเรียนรู้อยู่เสมอ หรือ การออกกำลังกายเป็นประจำ มีผลต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ใน

สมองส่วนฮิปโปแคมปัสเพิ่มมากขึ้น (Fabel and Kempermann, 2008 : 59-66)

ปัจจุบันพบว่าปัจจัยภายนอกมีผลต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ด้วยเช่นกัน โดยสามารถแบ่งได้ อย่างน้อย 3 กลุ่ม (Abrous, et al., 2005 : 523- 569) ได้แก่

1. กลุ่มฮอร์โมนและนิวโรสเตียรอยด์ (Neurosteroid) ได้แก่

1.1 อะดรีนัล คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Adrenal corticosteroids) พบปริมาณในเลือดสูงในภาวะเครียด ยับยั้งการรอดชีวิตของเซลล์เกิดใหม่ ส่งผลให้การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ลดลง

1.2 ฮอร์โมนเอสโตรเจน (Estrogen) มีผลชะลอความเสื่อมตามวัยต่อการเรียนรู้และจดจำ ในหนูเพศเมียวัยเจริญพันธุ์จะมีการแบ่งเซลล์ประสาทที่มากกว่าหนูเพศผู้ในวัยเดียวกัน

1.3 นิวโรสเตียรอยด์ ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส มีส่วนในเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่

2. กลุ่มสารสื่อประสาทและสารควบคุมประสาท (Neurotransmitters and neuroregulators) ได้แก่

2.1 กลูตาเมต (Glutamate) มีผลยับยั้งการแบ่งเซลล์ประสาท

2.2 ซีโรโทนิน (Serotonin) มีผลในการเร่งการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทตไจรัสและบริเวณซัเวนตริกูลาร์มากขึ้น

2.3 ไนตริก ออกไซด์ (Nitric oxide) เป็นอนุมูลอิสระที่ทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทในสมอง มีผลกระตุ้นสมองส่วนเดนเทตไจรัสและบริเวณซัเวนตริกูลาร์ให้เกิดการแบ่งเซลล์มากขึ้นและเดินทางไปยังตำแหน่งที่เหมาะสมต่อไป

3) โกรทแฟคเตอร์ (Growth factors) มีผลในการกระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์ เช่น

- ไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์ (Fibroblast growth factor), อีพีเดอร์มัล โกรทแฟคเตอร์ (Epidermal growth factor) และทรานสฟอร์มมิง โกรทแฟคเตอร์ (Transforming growth factor) ทำหน้าที่ส่งเสริมกระบวนการแบ่งเซลล์ในสมองบริเวณซัเวนตริกูลาร์ (Subventricular zone)

- วาสคูลาร์ เอ็นโดทีเลียล โกรทแฟคเตอร์ หรือ วีอีจีเอ็ฟ (Vascular endothelial growth factor; VEGF) ทำหน้าที่ในการป้องกันการถูกทำลายของเซลล์ประสาทในกระบวนการวัฏจักรเซลล์ (Cell's cycle)

นอกจากนั้น เมื่อสิ่งแวดล้อมรอบๆ เซลล์ไม่เหมาะสมต่อการแบ่งเซลล์ เกลียเซลล์ จะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ โดยการหลั่งสารสื่อประสาทออกมากกระตุ้นกระบวนการแบ่งเซลล์ให้ดำเนินต่อไปอย่างเหมาะสม ในขณะที่ภาวะสมดุลของเซลล์ที่ถูกสร้างใหม่และเซลล์ตาย (Apoptosis) เป็นอีกปัจจัยที่ควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองได้ กล่าวคือ เมื่อมีการตายของเซลล์มาก จะมีการสร้างเซลล์ใหม่มาทดแทนมากขึ้นด้วย หรือในภาวะอักเสบ จะกระตุ้นให้มีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองบริเวณซัเวนตริกูลาร์มากขึ้น

4. ผลของการออกกำลังกายต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่

หลังจากที่พบว่า การออกกำลังกายเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในบริเวณเดนเทตไจรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ได้เปลี่ยนแนวความคิดดั้งเดิมที่เชื่อกันว่ากลไกภายในเซลล์ประสาทอย่างเดียวเท่านั้นที่ควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมอง การค้นพบนี้ได้ช่วยให้ นักวิทยาศาสตร์เข้าใจกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ด้วยกลไกที่ซับซ้อนในหลายระดับมากขึ้น นำมาสู่การวิจัยการออกกำลังกายต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน

งานวิจัยส่วนใหญ่ นักวิจัยมักจะเลี้ยงหนูในกล่องที่มีจักรสำหรับวิ่งออกกำลังกายตามอิสระ โดยธรรมชาติหนูจะวิ่งประมาณ 3-8 กิโลเมตรต่อคืน หนูที่วิ่งในระยะทางดังกล่าว สามารถเพิ่มจำนวนเซลล์เกิดใหม่ในเดนเทตไจรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสได้ถึง 2-3 เท่า โดยกระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง หรือล่าสุด 3 วันหลังการออกกำลังกาย (Van Praag, et al. 1999 : 13427 - 13431; Kronenberg, et al. 2003: 455 - 463) และจากผลการทดลองให้หนูวิ่งบนลู่วิ่งสายพานด้วยการบังคับ ก็ได้ผลเช่นเดียวกับให้วิ่งหรือออกกำลังกายแบบอิสระ (Kim, et al. 2007 : 243 - 249) จึงสามารถสรุปได้ว่า การมีกิจกรรมทางกายที่เพียงพอสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ได้ ด้วยกลไกการเพิ่มจำนวนเซลล์ตั้งต้นประสาทในระยะไมโทซิสและเพิ่มจำนวนเซลล์ที่รอดชีวิตในระยะหลังไมโทซิส เป็นผลให้ปริมาณสุทธิของเซลล์ประสาทใหม่มีมากขึ้น (Van Praag, 2008 : 128-140)

จากการทดลองในหนูและในมนุษย์ พบว่าในกลุ่มที่ออกกำลังกายเป็นประจำ มีการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (Angiogenesis) ที่มากขึ้นในบริเวณเดนเทตไจรัสในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส และมีความสัมพันธ์กับการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ให้มากขึ้นมากกว่า 9000 เซลล์ต่อวัน โดยทั่วไปเชื่อกันว่า ขณะ

ออกกำลังกาย กล้ามเนื้อต้องการเลือดมาหล่อเลี้ยงมากขึ้น แต่สมองต้องการเลือดมาหล่อเลี้ยงในปริมาตรที่ค่อนข้างคงที่ทั้งในขณะพักและขณะออกกำลังกาย และจากการทดลองพบว่าในหนูที่ออกกำลังกายเป็นประจำ เลือดจะไปหล่อเลี้ยงบริเวณเดนเทตไจรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสมากขึ้น และเมื่อตัดสมองมาตรวจสอบพบว่ามีโครงสร้างเซลล์ประสาทใหม่เพิ่มขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลจากภาพถ่ายด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging; MRI) ในอาสาสมัครที่ออกกำลังกายเป็นประจำ (Ana, et al., 2007 : 5638 -5643) นอกจากนี้ ปริมาตรเลือดที่ไหลหล่อเลี้ยงบริเวณเดนเทตไจรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการทำงานของสมองด้านการจดจำและการเรียนรู้ (Cognitive functions) (Aimone, et al., 2006 : 723 - 727, Trejo, et al., 2008 : 402 - 411) ลักษณะทางสัณฐานวิทยา (Morphology) ของเซลล์ประสาทใหม่ที่ถูกสร้างขึ้นในสัตว์ทดลองที่ออกกำลังกายเป็นประจำจะมีความซับซ้อนของโครงสร้างมากขึ้น เซลล์ประสาทมีเดนไดรต์ (Dendrite) ยาวขึ้น มีเดนไดรติกสไปนหนามแน่นขึ้น ส่งผลให้เกิดการไซแนปส์กับแอกซอน (Axon) ของเซลล์ประสาทที่อยู่ใกล้เคียง แข็งแรงมากขึ้น ส่งผลให้การทำงานของสมองด้านการจดจำและการเรียนรู้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น (Redila and Christie, 2006 : 1299 - 1307)

อายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงการสร้างเซลล์ประสาทใหม่มากที่สุด และเป็นปัจจัยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ (Jessberger and Gage, 2008 : 684-691) ตลอดอายุไขของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมรวมทั้งมนุษย์ มีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่สูงสุดในวัยผู้ใหญ่ตอนต้น หรือ หนูที่มีอายุประมาณ 6-8 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่ออายุมากขึ้น ในลักษณะรูประฆังคว่ำ (Kronenberg, et al., 2006 : 1505-1513) อย่างไรก็ตาม ในหนูที่มีอายุมากๆ ยังพบว่ามีโครงสร้างเซลล์ประสาทใหม่แม้จะมีปริมาณน้อยก็ตาม คอร์ติโคสเตียรอยด์ที่พบได้มากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้นเป็นปัจจัยสำคัญที่ยับยั้งการสร้างเซลล์

ประสาทใหม่ (Klempin and Kempermann, 2007 : 271-280) เมื่อตัดต่อหมวกไตของหนูที่มีอายุมากออกไป พบว่าระดับการสร้างเซลล์ประสาทใหม่เกิดขึ้นเป็นปกติเช่นเดียวกับหนูอายุน้อย (Cameron and McKay, 2001: 406 - 417) โคเคนเบอร์กและคณะได้ทำการศึกษาผลของการออกกำลังกายอย่างต่อเนื่องในหนูในช่วงอายุ 3 - 9 เดือน พบว่าการออกกำลังกายสามารถป้องกันการลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นของการแบ่งเซลล์ได้ แม้ว่าจำนวนสุทธิของเซลล์ประสาทเกิดใหม่จะไม่เท่ากับหนูอายุน้อยก็ตาม (Kronenberg, et al., 2006 : 1505-1513) นอกจากนี้ การไหลเวียนเลือดก็เป็นปัจจัยสำคัญเช่นกัน เมื่ออายุมากขึ้น เซลล์เอนโดทีเลียลในหลอดเลือดจะเสื่อมลงเนื่องจากผลของกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) ส่งผลให้ระดับโกรทแฟกเตอร์ต่ำลง ส่งผลให้กระบวนการแบ่งเซลล์น้อยลง ดังนั้นมนุษย์อาจเอาชนะภาวะเสื่อมของสมองตามวัยได้ด้วยการออกกำลังกายที่สามารถเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ของสมองได้ (Fabel and Kempermann, 2008 : 59-66)

ในการศึกษาผลของการออกกำลังกายต่อการเรียนรู้และความจำในหนูอายุมากด้วยการทดสอบการเรียนรู้ในการจำตำแหน่ง พบว่าหนูอายุมากที่ได้ออกกำลังกายสม่ำเสมอมีความจำที่ดีและเรียนรู้ตำแหน่งได้เร็วกว่าหนูอายุมากที่ไม่ได้ออกกำลังกาย เกิดการกระตุ้นการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในหนูอายุมากเป็นร้อยละ 50 ของหนูอายุไม่มาก และลักษณะทางสัณฐานวิทยาและคุณสมบัติทางชีววิทยาของเซลล์ประสาทไม่แตกต่างจากหนูที่อายุไม่มาก (Van Praag, et al., 2005 : 8680-8685) ลีและคณะ ได้ทดลองผลของการออกกำลังกายในหนูที่ตั้งท้อง ด้วยการว่ายน้ำวันละ 10 นาทีตั้งแต่เริ่มตั้งท้องพบว่า ลูกหนูที่เกิดจากแม่ที่ออกกำลังกายมีต่อความจำระยะสั้นดีกว่า และมีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองมากกว่าลูกหนูที่เกิดจากแม่ที่ไม่ได้ออกกำลังกายในช่วงตั้งท้อง (Lee, et al., 2006 : 147-154) เช่นเดียวกับกับ การทดลองในหนูตั้งท้องด้วยการวิ่งบนสายพานวันละ 30 นาทีที่ระดับความหนักปานกลาง ตั้งแต่ 15 วันหลังตั้งครรรภ์

วารสารมหาวิทยาลัยคริสเตียน

ปีที่ ๑๖ ฉบับที่ ๓ (กันยายน-ธันวาคม) ๒๕๕๓

จนกระทั่งคลอด พบว่า ลูกหนูที่เกิดจากแม่ที่ออกกำลังกาย มีความจำระยะสั้นที่ดีกว่า ปริมาณเซลล์รอดชีวิตสูงกว่า ส่งผลให้การสร้างเซลล์ประสาทใหม่มากกว่าลูกหนูที่เกิดจากแม่ที่ไม่ได้ออกกำลังกายในขณะตั้งท้อง (Kim, et al., 2007 : 243-249) ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่า การออกกำลังกายกระตุ้นการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสในทุกช่วงวัย แม้กระทั่งในรุ่นลูกที่เกิดมา (Wu, et al., 2007 : 2471-2481)

5. กลไกการสร้างเซลล์ประสาทใหม่จากการออกกำลังกาย

เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัดแล้วว่า การออกกำลังกายเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทตไจรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ร่างกายหลังสารเคมีในสมองอย่างน้อย 4 ชนิดที่มีผลต่อการแบ่งเซลล์และการเจริญเติบโตของเซลล์ประสาทใหม่หลังการออกกำลังกาย ได้แก่ 1) บีต้า-เอ็นดอร์ฟิน (B-endorphins) 2) วีอี-จีเอ็ฟ 3) เบรน-ดีไรฟ์ นิวโรโทรฟิก แฟคเตอร์ หรือบีดีเอ็นเอ็ฟ (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) และ 4) ซีโรโทนิน (Carl, et al., 2006 : 84-92, Lee and Son, 2009 : 239-244) ดังภาพที่ 6

1. หลังการออกกำลังกายระดับบีต้า - เอ็นดอร์ฟิน หรือที่รู้จักกันดีในฐานะ “สารแห่งความสุข” จะสูงขึ้น สารนี้มีอิทธิพลต่อพฤติกรรมของนักกีฬาที่ออกกำลังกายเป็นประจำ หากไม่ได้ออกกำลังกายตามปกติแล้วมักจะเกิดอาการหงุดหงิด ตึงเครียดขึ้น หรือที่เรียกว่า อาการติดการออกกำลังกายนั่นเอง บีต้า-เอ็นดอร์ฟินเป็นโปรตีนของโมเลกุลที่มีชื่อว่า พร็อพรีออพิน โปร-โอปิโอเมลานอคอร์ตินหรือพีโอเอ็มซี (Preprohormone pro-opiomelanocortin; POMC) สร้างจากต่อมพิทูอิทารี (Pituitary gland) และสมอง ออกฤทธิ์คล้ายสารฝิ่น จึงสามารถลดอาการปวดได้ นอกจากนี้ยังพบว่า บีต้า-เอ็นดอร์ฟินสามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ และส่งเสริมการทำหน้าที่อื่น ๆ ของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสอีกด้วย จากการทดลองพบว่า บีต้า-เอ็นดอร์ฟินเพิ่มการแบ่งเซลล์

ประสาทมากขึ้นและเซลล์ประสาทใหม่รอดชีวิตมากขึ้น (Persson, et al., 2003 : 360-372)

2. วีอีจีเอ็ฟ เป็นโมเลกุลโปรตีนที่สร้างจากหลอดเลือดและทำงานในเอ็นโดทีเลียลเซลล์เพื่อกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดฝอยใหม่ และการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทตไจรัสในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (Schobersberger, et al., 2000 : 611-620) พบว่าระดับวีอีจีเอ็ฟสูงขึ้นเมื่อออกกำลังกาย จากการทดลองด้วยการฉีดวีอีจีเอ็ฟในหนูวัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ได้ออกกำลังกาย พบว่า การสร้างเซลล์ประสาทใหม่เพิ่มขึ้น มีความเป็นไปได้ว่า เมื่อวีอีจีเอ็ฟในเดนเทตไจรัสสูงขึ้นจากการออกกำลังกาย เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดฝอยใหม่มากขึ้น ส่งผลให้หลอดเลือดฝอยใหม่เหล่านี้ปลดปล่อยวีอีจีเอ็ฟ กระตุ้นให้เกิดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่มากขึ้นอย่างมาก (Ana, et al., 2007: 5638-5643, Van der, et al., 2008 : 928-936)

3. บีดีเอ็นเอ็ฟ เป็นโมเลกุลในกลุ่มนิวโรโทรฟิน ซึ่งเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเส้นประสาท บีดีเอ็นเอ็ฟมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ตั้งแต่ในครรภ์มารดา จนกระทั่งเมื่อเจริญเติบโตแล้ว โดยส่งเสริมให้เซลล์ประสาทเกิดใหม่รอดชีวิตและฟื้นฟูเซลล์ (Horch, et al., 2004 : 117 - 129) จากการศึกษาพบว่า การออกกำลังกายเพิ่มระดับบีดีเอ็นเอ็ฟให้สูงขึ้นในระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system) แต่ไม่พบว่า บีดีเอ็นเอ็ฟสูงขึ้นในกล้ามเนื้อลาย ทำให้เชื่อว่าบีดีเอ็นเอ็ฟมีบทบาทสำคัญที่จำเพาะในสมอง (Farmer, et al., 2004 : 71 - 79, Widegren, et al., 2000 : 317 - 322) บียอร์นเบ็คและคณะ พบว่าการออกกำลังกายในหนูที่ป่วยเป็นโรคซึมเศร้า มีผลทำให้การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทตไจรัสสูงขึ้น เนื่องจากระดับบีดีเอ็นเอ็ฟในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสสูงขึ้น (Bjombekk, et al., 2005 : 357 - 368) อย่างไรก็ตาม บีดีเอ็นเอ็ฟไม่ได้มีผลต่ออาการซึมเศร้าโดยตรง เนื่องจากในหนูที่ไม่ได้เป็นโรคซึมเศร้า พบว่าระดับการแบ่งเซลล์ประสาทไม่เปลี่ยนแปลง แม้ระดับ

บีดีเอ็นเอีฟจะสูงขึ้นจากการออกกำลังกายก็ตาม กล่าวคือ การออกกำลังกายสามารถลดอาการซึมเศร้าได้เนื่องจากผลของการแบ่งเซลล์ประสาทที่มากขึ้นนั่นเอง ในการทดลองด้วยการฉีดบีดีเอ็นเอีฟเข้าไปในสมองของหนูส่วนฮิปโปแคมปัสโดยตรง พบว่าการแบ่งเซลล์และการสร้างเซลล์ประสาทใหม่มากขึ้นในเดนเทดไจรัส (Scharfman, et al., 2005 : 348 – 356) สอดคล้องกับการศึกษาในหนูที่มีระดับบีดีเอ็นเอีฟต่ำกว่าปกติจากการติดต่อพันธุกรรมพบว่า บีดีเอ็นเอีฟมีความสำคัญมาก ในการเพิ่มจำนวนเซลล์รอดชีวิตระยะยาวของเซลล์ประสาทเกิดใหม่ (Long-term survival) และการเจริญเป็นเซลล์ผู้ใหญ่ที่มีหน้าที่จำเพาะเจาะจง (Differentiation) (Sairanen, et al., 2005 : 1089 – 1094) สรุปได้ว่า บีดีเอ็นเอีฟที่ถูกกระตุ้นจากการออกกำลังกายมีผลในการเพิ่มจำนวนการรอดชีวิตของเซลล์เกิดใหม่ ส่งผลให้จำนวนเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทดไจรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสเพิ่มขึ้นเกิดการไซแนปส์กับเซลล์ใกล้เคียงอย่างซับซ้อน แข็งแรงและสื่อสารกันอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

4. ซีโรโตนิน เป็นโมเลกุลที่ถูกสร้างจากเซลล์บริเวณก้านสมองและจะถูกส่งไปยังสมองส่วนฮิปโปแคมปัส มีผลต่อการทำงานของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสด้านต่างๆ รวมทั้งช่วยเพิ่มจำนวนเซลล์ประสาทใหม่และกระตุ้นกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่เกิดขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพ จากการศึกษาพบว่า การออกกำลังกายมีผลในการเพิ่มระดับซีโรโตนินในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสมากขึ้น กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทดไจรัสก็เพิ่มสูงขึ้นด้วย (Banasz, et al., 2004 : 450– 460)

โดยสรุป การออกกำลังกายเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทดไจรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสได้ เนื่องจากเกิดการเหนี่ยวนำให้ร่างกายหลั่งสารเคมีหลายชนิดในสมองที่มีผลต่อการแบ่งเซลล์และการรอดของเซลล์ประสาทใหม่ แต่กลไกการออกฤทธิ์ของแต่ละโมเลกุลนั้นอาจแตกต่างกันบ้างเล็กน้อย นอกจากนี้ ยังมีสารเคมีที่ถูกเหนี่ยวนำ

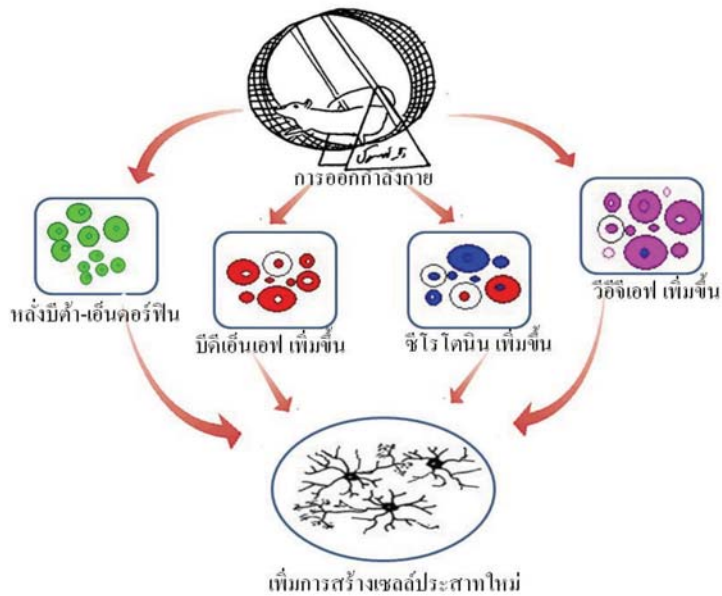
จากการออกกำลังกาย อีกหลายชนิดที่ต้องศึกษาค้นคว้าต่อไป

6. การออกกำลังกายกับการรักษาโรคซึมเศร้าในสมองของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

(Major depressive disorder, MDD) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงหลายประการ ปริมาณเลือดไปเลี้ยงน้อยลง ทำให้แอมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสในสมองส่วนอะมิกลาลา (Amygdala) และพรีฟรอนทัล คอร์เท็กซ์ (Prefrontal cortex) น้อยลง และที่สำคัญที่สุดคือ สมองส่วนฮิปโปแคมปัสในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีขนาดเล็กลงมาก เนื่องจากกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ลดลงนั่นเอง โดยเป็นผลมาจาก คอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งต่อมหมวกไตจะหลั่งออกมาเมื่อร่างกายอยู่ในภาวะเครียด มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ที่สมองส่วนฮิปโปแคมปัส ผลของการออกกำลังกายต่อโรคซึมเศร้ามีได้หลายทาง เช่น การออกกำลังกายจะลดความเครียดลง จึงเป็นการยับยั้งการหลั่งคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ในทางหนึ่ง ส่งผลให้กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ไม่ถูกขัดขวาง ดังนั้นจึงเรียกการออกกำลังกายว่าเป็นยาต้านภาวะซึมเศร้า (Antidepressant effects of exercise) (Carl, et al., 2006 : 84 – 92) บียอร์นเบ็คค์และคณะ ค้นพบว่าในหนูที่ป่วยเป็นโรคซึมเศร้า เมื่อให้หนูออกกำลังกาย พบว่า การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทดไจรัสสูงขึ้นเนื่องจากระดับบีดีเอ็นเอีฟในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสสูงขึ้น (Bjornbekk, et al., 2005 : 357– 368) สอดคล้องกับการวิจัยในปี 2006 ได้หลักฐานที่ยืนยันว่า หนูที่ป่วยเป็นโรคซึมเศร้า มีขนาดของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสเล็กลง การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ น้อยลง และเมื่อให้หนูออกกำลังกาย การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสก็กลับมาในระดับที่เป็นปกติ (Bjornebekk, et al., 2006 : 256 – 264) ในการทดลองทางคลินิก พบว่า ผลการต้านภาวะซึมเศร่ายังคงอยู่ได้ยาวนานถึง 6 เดือนเป็นอย่างน้อย (Babyak, et al., 2000 : 633 – 638) หรืออาจนานถึง 21 เดือนหลังการออกกำลังกาย (Singh, et al., 2001 : 459 – 504)

วารสารมหาวิทยาลัยคริสเตียน

ปีที่ ๑๖ ฉบับที่ ๓ (กันยายน-ธันวาคม) ๒๕๕๓



รูปที่ 5 แสดงกลไกการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ที่เพิ่มขึ้นจากการออกก้างกาย

7. รูปแบบการออกก้างกายที่เพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่

การออกก้างกายเป็นรูปแบบที่ร่างกายทำงานได้มากกว่าภาวะปกติ ส่งผลให้อวัยวะต่างๆ ทำงานได้เป็นปกติและมีประสิทธิภาพ แบ่งการออกก้างกายได้อย่างน้อย 2 รูปแบบ คือ การออกก้างกายแบบใช้ออกซิเจนหรือแอโรบิก (Aerobic exercise) และการออกก้างกายแบบไม่ใช้ออกซิเจนหรือแบบแอนแอโรบิก (Anaerobic exercise) หรืออาจจะแบ่งการออกก้างกายได้อีกหลายรูปแบบ เช่น การออกก้างกายเพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น (Flexibility) การออกก้างกายเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (Strengthening exercise) เป็นต้น

การออกก้างกายแบบแอโรบิก เป็นการออกก้างกายที่ใช้ออกซิเจนในการเผาผลาญเป็นพลังงาน กระตุ้นการทำงานของหัวใจและปอดมากกว่าปกติ เมื่อออกก้างอย่างต่อเนื่อง จะเสริมสร้างระบบหัวใจ หลอดเลือด และการหายใจมีความแข็งแรงและการทนทานมากขึ้น รูปแบบการออกก้างกายแบบ

แอโรบิกได้แก่ เดินเร็ว วิ่ง ว่ายน้ำ เต้นแอโรบิก เป็นต้น โดยกิจกรรมออกก้างกายเหล่านี้ต้องใช้เวลานานต่อเนื่อง ประมาณ 20- 30 นาทีต่อครั้งเป็น อย่างน้อย ด้วยความถี่ 3 - 5 ครั้งต่อสัปดาห์ หากต้องการออกก้างกายด้วยการวิ่ง เพื่อสร้างความทนทานให้กับระบบหัวใจ ต้องวิ่งช้าๆ แต่นานๆ เช่นเดียวกับ วิ่งมาราธอน หรือเรียกว่า การออกก้างกายประเภททนทาน (Endurance aerobic exercise) และการออกก้างกายแบบแอนแอโรบิก เป็นรูปแบบการออกก้างกายที่ไม่ใช้ออกซิเจนเพื่อใช้ในการเผาผลาญเป็นพลังงาน เป็นรูปแบบกิจกรรมออกแรงอย่างมากและเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว มีผลต่อการสร้างความแข็งแรงของกล้ามเนื้อมากกว่าการออกก้างกายรูปแบบอื่น เนื่องจากไม่ได้ใช้ออกซิเจนในการสร้างพลังงาน จึงทำให้เกิดการเผาผลาญที่ไม่สมบูรณ์ ดังนั้น หลังการออกก้างกายแบบแอนแอโรบิกมักจะมีอาการปวดเมื่อย กล้ามเนื้อ รูปแบบกิจกรรมนี้ได้แก่ การวิ่งเร็วระยะสั้น การกระโดด ยกน้ำหนัก กีฬาประเภทลาน เป็นต้น

จากงานวิจัยในสัตว์ทดลองส่วนใหญ่ เพื่อศึกษาผลของการออกกำลังกายต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ พบว่ารูปแบบการออกกำลังกายที่ใช้ศึกษา คือ การวิ่ง ไม่ว่าจะเป็นการวิ่งด้วยความอิสระ คือปล่อยให้หนูวิ่งถีบจักร หรืออาจเป็นการวิ่งบนสายพานด้วยการบังคับ ซึ่งได้ระยะทางเฉลี่ย 3 - 8 กิโลเมตร ซึ่งเป็นระยะที่หนูวิ่งในการดำเนินชีวิตตามธรรมชาติ มีการศึกษาบางงานใช้การว่ายน้ำ ซึ่งก็ได้ผลเช่นเดียวกันสรุปว่า งานวิจัยในสัตว์ทดลองเกือบทั้งหมดใช้รูปแบบการออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่ระดับความหนักเบาไม่หนักจนเกินไป (Bruel, et al., 2007 : 93 - 114)

ในการศึกษาในมนุษย์โดยคณะนักวิจัยหลายกลุ่มใช้รูปแบบการออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่เหมาะสมกับผู้ป่วยโรคซึมเศร้า พบว่ารูปแบบการออกกำลังกายแบบแอโรบิกเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาทีต่อครั้ง ลดอาการซึมเศร้าได้ ด้วยกลไกการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสเพิ่มขึ้น (Dimeo, et al., 2001 : 114 - 117, Mather, et al., 2002 : 411 - 415, Kubesch, et al., 2003 : 1005 - 1012) นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบการออกกำลังกายแบบแอโรบิกกับรูปแบบการออกกำลังกายแบบอื่น โดยต้นและคณะ พบว่าการออกกำลังกายแบบแอโรบิกลดอาการซึมเศร้าได้มากกว่าการออกกำลังกายเพื่อความยืดหยุ่น (Dunn, et al., 2005 : 1 - 8) อย่างไรก็ตามรูปแบบการออกกำลังกายแบบอื่นๆ ยังต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การออกกำลังกายแบบแอโรบิกสามารถแบ่งระดับความหนักเบาของกิจกรรมได้ 3 ระดับคือระดับเบา ปานกลาง และหนัก พิจารณาจากการเต้นของหัวใจ ระดับความเหนื่อย และปริมาณการใช้พลังงานในกิจกรรม ในการศึกษาเพื่อหาระดับความหนักเบาของการออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่เหมาะสมที่สุดต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ยังมีความขัดแย้งกันอยู่บ้าง ดิมิโอและคณะพบว่าการออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่ความหนักเบาตั้งแต่ระดับปานกลางถึงหนักมีประสิทธิภาพในการ

ลดอาการในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (Dimeo, et al., 2001 : 114 - 117) ในขณะที่ต้นและคณะพบว่า การออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่ความหนักเบาในระดับปานกลางมีประสิทธิภาพสูงกว่าระดับเบา (Dunn, et al., 2005 : 1 - 8) ในการทดลองในสัตว์ส่วนใหญ่ที่ได้ผลในการเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส พบว่าการออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่ความหนักในระดับเบา โดยหลายงานวิจัยทดลองให้หนูได้วิ่งออกกำลังกายตามอิสระ ซึ่งถือว่าการออกกำลังกายในระดับเบา และบางงานวิจัยบังคับให้หนูว่ายน้ำหรือวิ่งบนสายพาน ก็สอดคล้องกันคือใช้ระดับความหนักเบาที่ระดับเบาถึงปานกลางเท่านั้น จากงานวิจัยล่าสุดในปี 2008 พบว่าการออกกำลังกายระดับเบาเพิ่มระดับวีกีจี เอ็มพีและบีดีเอ็นเอ็มพีในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสมากกว่าระดับหนัก (Lou, et al., 2008 : 48 - 55) ดังนั้น สามารถที่จะสรุปได้ว่า การออกกำลังกายที่ความหนักเบาในระดับเบาก็เพียงพอต่อการเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในเดนเทิลจอร์รัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสได้

8. การบริหารสมองร่วมกับการออกกำลังกายเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ได้มากกว่า

เป็นที่ทราบกันดีว่าการออกกำลังกายเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ได้มากขึ้นด้วยกลไกที่เด่นชัดที่สุดคือ เพิ่มการแบ่งเซลล์ตั้งต้นประสาทในเดนเทิลจอร์รัสให้มากขึ้น ดังนั้นสมองจึงมีปริมาณวัตถุดิบในการสร้างเซลล์ประสาทใหม่จำนวนมากเพื่อพัฒนาไปสู่เซลล์ที่เจริญเติบโตและทำหน้าที่ต่อไป สำหรับการบริหารสมองเช่น ผึกความจำ ผึกฝนการแก้ปัญหา เป็นต้น เชื่อกันว่าการบริหารสมอง มีผลส่งเสริมเซลล์เกิดใหม่ให้รอดชีวิตมากขึ้น เป็นผลให้การสร้างเซลล์ประสาทใหม่เพิ่มขึ้นเช่นกัน (Trejo, et al., 2008 : 402-411) จากงานวิจัยล่าสุดในปี 2009 ได้ศึกษาผลของการบริหารสมองโดยจัดสิ่งแวดล้อมให้ส่งเสริมการเรียนรู้ร่วมกับการออกกำลังกายในหนูพบว่า การบริหารสมองร่วมกับการออกกำลังกายเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ได้มากกว่าการออกกำลังกายอย่างเดียวหรือการบริหารสมองอย่างเดียว นอกจากนี้ ยังพบว่า

วารสารมหาวิทยาลัยคริสเตียน

ปีที่ ๑๖ ฉบับที่ ๓ (กันยายน-ธันวาคม) ๒๕๕๓

การแบ่งเซลล์อาจเป็นตัวชี้วัด ปริมาณสุทธิของเซลล์ประสาทใหม่ได้ไม่ตื้นัก เพราะระหว่างขั้นตอนทั้งสองยังมีปัจจัยของการรอดของเซลล์เกิดใหม่ที่เป็นตัวกำหนด เซลล์ประสาทใหม่ที่จะเจริญเติบโตอย่างแท้จริง จากงานวิจัยดังกล่าวได้เสนอว่า การออกกำลังกายเป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสัตว์ที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมที่ส่งเสริมการเรียนรู้ของสมอง อยู่เสมอ (Fabel, et al., 2009 : 1- 7) สำหรับในมนุษย์นั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

9. สรุป

สมองสามารถพัฒนาและเปลี่ยนแปลงให้ดีขึ้นได้ในทุกเพศ ทุกวัย แม้กระทั่งผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแดนเทตไจรัสของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ซึ่งทำหน้าที่ด้านการจดจำและการเรียนรู้ ที่พบว่ามีกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่เกิดขึ้นนับหมื่นเซลล์ต่อวันในผู้ใหญ่สุขภาพดี และลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อเข้า

สู่วัยสูงอายุ ส่งผลให้การเรียนรู้และความจำในผู้สูงอายุ แย่ลง ปัจจัยที่สำคัญอย่างมากในการเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่คือ การออกกำลังกาย ด้วยกลไกหลายประการที่ทำให้จำนวนเซลล์ตั้งต้นประสาทเพิ่มมากขึ้น เพื่อใช้เป็นวัตถุดิบในการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ที่จะเจริญเติบโตไปทำหน้าที่จะเจงต่อไป จากการศึกษาพบว่า ผลของการสร้างเซลล์ประสาทที่เพิ่มขึ้นจากการออกกำลังกายนั้น เกิดขึ้นทั้งในกลุ่มตัวอย่างสุขภาพดี ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ผู้สูงอายุ รวมทั้งส่งผลจากแม่สู่ลูกได้ จากงานวิจัยล่าสุดพบว่า หากมีการบริหารสมองรวมกับการออกกำลังกาย จะส่งผลให้เกิดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ที่มากกว่าการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว ดังนั้น การออกกำลังกายจึงเป็นสิ่งสำคัญกับทุกคน นอกจากจะมีผลดีต่อสุขภาพร่างกายแล้ว ยังส่งผลดีต่อการทำงานของสมองด้วย จึงอาจเปรียบได้ว่า การออกกำลังกาย คือ "ยาวิเศษ" ราคาถูกที่ใช้ได้กับทุกคน

เอกสารอ้างอิง

Abrous, Djoher Nora, Koehl, Muriel, Le Moal, Michel. (2005). Adult Neurogenesis : From Precursors to Network and Physiology. **Physiol. Rev** : 85(2), 523 – 569.

Aimone JB, Wiles J, Gage FH. (2006). Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. **Nat Neurosci.** 9(6) : 723-727.

Ana C. Pereira, Dan E. Huddleston, Adam M. Brickman, Alexander A. Sosunov, Rene Hen, Guy M. McKhann, Richard Sloan, Fred H. Gage, Truman R. Brown, and Scott A. Small. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. **Proc Natl Acad Sci.** 104(13) : 5638-5643.

Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldewicz TT, Krishnan KR. (2000). Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. **Psychosom Med.** 62(5) : 633-638.

Banasr M, Hery M, Printemps R, Daszuta A. (2004). Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. **Neuropsychopharmacology.** 29(3) : 450-460.

- Bjørnebekk A, Math? AA, Bren? S. (2005). The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. **Int J Neuropsychopharmacol.** 8(3) : 357-368.
- Bjørnebekk A, Math? AA, Bren? S. (2006). Running has differential effects on NPY, opiates, and cell proliferation in an animal model of depression and controls. **Neuropsychopharmacology.** 31(2) : 256-264.
- Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. (2007). Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypotheses. **Rev Neurosci.** 18(2) : 93-114.
- Cameron HA, McKay RD. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. **J Comp Neuro.** 435(4) : 406 - 417.
- Carl Ernst, Andrea K. Olson, John P.J. Pinel, Raymond W. Lam, and Brian R. Christie. (2006). Antidepressant effects of exercise: Evidence for an adult-neurogenesis hypothesis?. **J Psychiatry Neurosci.** 31(2) : 84-92.
- Dayer AG, Cleaver KM, Abouantoun T. (2005). New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. **J Cell Biol.** 168(3) : 415-427.
- Dimeo F, Bauer M, Varahram I, Proest G, Halter U. (2001). Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. **Br J Sports Med.** 35(2) : 114-117.
- Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. (2005). Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. **Am J Prev Med.** 28(1) : 1-8.
- Fabel K, Kempermann G. (2008). Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. **Neuromolecular Med.** 10(2) : 59-66.
- Fabel K, Wolf SA, Ehninger D, Babu H, Leal-Galicia P, Kempermann G. (2009). Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. **Front. Neurogenesis.** 1(2), 1-7.
- Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. **Neuroscience.** 124(1) : 71-79.
- Horch HW. (2004). Local effects of BDNF on dendritic growth. **Rev Neurosci.** 15(2) : 117-129.
- Jessberger S, Gage FH. (2008). Stem-cell-associated structural and functional plasticity in the aging hippocampus. **Psychol Aging.** 23(4) : 684-691.
- Kempermann G. (2008). The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for?. **Trends Neurosci.** 31(4) : 163-169.

- Kim H, Lee SH, Kim SS, Yoo JH, Kim CJ. (2007). The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups. **Int J Dev Neurosci.** 25(4) : 243-249.
- Klempin F, Kempermann G. (2007). Adult hippocampal neurogenesis and aging. *Eur Arch Psychiatry* **Clin Neurosci.** 257(5) : 271-280.
- Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E, Wolf C, Ehninger D, Kempermann G. (2006). Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. **Neurobiol Aging.** 27(10) : 1505-1513.
- Kronenberg G, Reuter K, Steiner B. (2003). Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. **Journal of Comparative Neurology.** 467 : 455-463.
- Kubesch S, Bretschneider V, Freudenmann R, Weidenhammer N, Lehmann M, Spitzer M, Grön G. (2003). Aerobic endurance exercise improves executive functions in depressed patients. **J Clin Psychiatry.** 64(9) : 1005-1012.
- Lee E, Son H. (2009). Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. **BMB Rep.** 42(5): 239-244.
- Lee HH, Kim H, Lee JW, Kim YS, Yang HY, Chang HK, Lee TH, Shin MC, Lee MH, Shin MS, Park S, Baek S, Kim CJ. (2006). Maternal swimming during pregnancy enhances short-term memory and neurogenesis in the hippocampus of rat pups. **Brain Dev.** 28(3) : 147-154.
- Leuner B, Gould E, Shors TJ. (2006). Is there a link between adult neurogenesis and learning?. **Hippocampus.** 16(3) : 216-224.
- Lisman JE. (1999). Relating hippocampal circuitry to function: recall of memory sequences by reciprocal dentate-CA3 interactions. **Neuron.** 22(2) : 233-242.
- Lou SJ, Liu JY, Chang H, Chen PJ. (2008). Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. **Brain Res.** 19(1210) : 48-55.
- Mather AS, Rodriguez C, Guthrie MF, McHarg AM, Reid IC, McMurdo ME. (2002). Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: randomised controlled trial. **Br J Psychiatry.** (180) : 411-415.
- Persson AI, Thorlin T, Bull C, Eriksson PS. (2003). Opioid-induced proliferation through the MAPK pathway in cultures of adult hippocampal progenitors. **Mol Cell Neurosci.** 23(3) : 360-372.
- Redila VA, Christie BR. (2006). Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. **Neuroscience.**;137(4): 1299-1307.

- Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castrén M, Castrén E. (2005). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. **J Neurosci.** 25(5) : 1089–1094.
- Scharfman H, Goodman J, Macleod A, Phani S, Antonelli C, Croll S. (2005). Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. **Exp Neurol.** 192(2) : 348–356.
- Schobersberger W, Hobisch-Hagen P, Fries D, Wiedermann F, Rieder-Scharinger J, Villiger B, Frey W, Herold M, Fuchs D, Jelkmann W. (2000). Increase in immune activation, vascular endothelial growth factor and erythropoietin after an ultramarathon run at moderate altitude. **Immunobiology.** 201(5) : 611–620.
- Singh NA, Clements KM, Singh MA. (2001). The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: a randomized, controlled trial. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 56(8) : M497–504.
- Trejo JL, Llorens-Martín MV, Torres-Alemán I. (2008). The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. **Mol Cell Neurosci.** 12(2) : 402–411
- van der Borght K, Kóbor-Nyakas DE, Klauke K, Eggen BJ, Nyakas C, Van der Zee EA, Meerlo P. (2009). Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature: temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis. **Hippocampus.** 19(10) : 928–936.
- van Praag H. (2008). Neurogenesis and exercise: past and future directions. **Neuromolecular Med.** 10(2) : 128–140.
- Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ. (1999a). Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.** 96(1) : 13427–13431.
- van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. **J Neurosci.** 25(38) : 8680–8685.
- Widegren U, Wretman C, Lionikas A, Hedin G, Henriksson J. (2000). Influence of exercise intensity on ERK/MAP kinase signalling in human skeletal muscle. **Pflügers Arch.** 441(2–3) : 317–322.
- Wu CW, Chen YC, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Huang AM, Tsai HJ, Chang YT, Kuo YM. (2007). Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. **J Neurochem.** 103(6) : 2471–2481.