

The Architecture of Affect

ไฟในหัว

what despair and hope are actually made of

Mental states are not chemical imbalances but dynamic computational predictions that can be recalibrated through targeted neuroplastic intervention.

A I C E

Contents

- 1 The Myth of the Broken Thermostat
มายาคติเรื่องเทอร์โมสแตทที่พังทลาย
- 2 The Currency of Pursuit
สกุลเงินแห่งการไขว่คว้า
- 3 The Cost of Chronic Vigilance
ราคาที่ต้องจ่ายของความระแวดระวังเรื้อรัง
- 4 The Architecture of Resilience
สถาปัตยกรรมแห่งความยืดหยุ่น
- 5 Rapid Restoration
การฟื้นฟูอย่างฉับพลัน
- 6 Relaxing the Predictive Constraint
การผ่อนปรนข้อจำกัดเชิงทำนาย
- 7 The Mathematics of Disappointment
คณิตศาสตร์แห่งความผิดหวัง
- 8 The Logic of Giving Up
ตรรกะของการยอมจำนน
- 9 Environmental Recalibration
การปรับจูนจากสภาพแวดล้อม
- 10 The Distributed Self
ตัวตนที่ถูกกระจาย
- 11 The Uncharted Territory
ดินแดนที่ยังไม่ได้สำรวจ
- 12 Agency in a Predictive World
การมีเจตจำนงในโลกแห่งการทำนาย

The Myth of the Broken Thermostat

มายาคติเรื่องเทอร์โมสแตทที่พังทลาย

A thermostat is a simple machine. It reads a temperature, compares it to a target, and switches something on or off to close the gap. For decades, the most common public explanation of depression borrowed exactly that machine. Somewhere in the brain, the story went, a chemical called serotonin sits at too low a level, the way a room sits too cold. An antidepressant tops it back up, the way a furnace fires. The metaphor is clean, it is memorable, and it is the reason millions of people have been told, in a doctor's office or a pill insert, that they have a "chemical imbalance." In 2022, a team of researchers pulled the thermostat apart to see whether the wiring was really there.

เทอร์โมสแตทเป็นเครื่องจักรง่าย ๆ ขึ้นหนึ่ง มันอ่านค่าอุณหภูมิ เทียบกับค่าที่ตั้งไว้ แล้วเปิดหรือปิดบางอย่างเพื่อปิดช่องว่างระหว่างสองค่านั้น หลายทศวรรษที่ผ่านมา คำอธิบายเรื่องภาวะซึมเศร้าที่แพร่หลายที่สุดในสังคมก็ยึดกลไกนี้มาใช้แบบตรงตัว เรื่องเล่าที่ว่าคือ ในสมองมีสารเคมีชนิดหนึ่งชื่อ เซโรโทนิน ซึ่งมีระดับต่ำเกินไป เหมือนห้องที่หนาวเกินไป ยาต้านเศร้าก็ทำหน้าที่เติมสารนี้กลับขึ้นมา เหมือนเตาผิงที่ติดไฟขึ้นมาให้ความอบอุ่น อุปมานี้เรียบง่าย จดจำง่าย และเป็นเหตุผลที่คนนับล้านได้ยินจากปากแพทย์หรืออ่านจากเอกสารกำกับยาว่าตนเอง "มีสารเคมีในสมองไม่สมดุล" ในปี 2022 ทีมวิจัยทีมหนึ่งจึงลองแกะเทอร์โมสแตทตัวนี้ออกดู ว่าสายไฟที่ว่ามีอยู่จริงหรือไม่

The idea has a name and a lineage. It traces to a hypothesis associated with the psychiatrist George Coppen, and it hardened over fifty years into something close to public common sense: low serotonin, low mood. Serotonin itself is a signaling molecule, a chemical that nerve cells release to talk to one another across the tiny gaps between them, called synapses. It is involved in mood, sleep, appetite, and much else in the nervous system. None of that is in dispute. What was never nailed down, despite the metaphor's popularity, was the specific causal claim: that people with depression have measurably less of it, or less serotonin activity, than people without.

แนวคิดนี้มีชื่อเรียกและมีที่มาชัดเจน มันย้อนกลับไปถึงสมมติฐานที่เกี่ยวข้องกับจิตแพทย์ George Coppen และแข็งตัวกลายเป็นเสมือนสามัญสำนึกของสังคมตลอดห้าสิบปีที่ผ่านมาว่า เซโรโทนินต่ำ อารมณ์จึงต่ำ ตัวเซโรโทนินเองเป็นโมเลกุลส่งสัญญาณ เป็นสารเคมีที่เซลล์ประสาทหลั่งออกมาเพื่อคุยกันข้ามช่องว่างเล็ก ๆ ระหว่างเซลล์ที่เรียกว่าไซแนปส์ มันมีบทบาทต่ออารมณ์ การนอนหลับ ความอยากอาหาร และอีกหลายกระบวนการในระบบประสาท เรื่องเหล่านี้ไม่มีใครโต้แย้ง สิ่งที่ไม่เคยถูกพิสูจน์ให้แน่ชัดแม้อุปมานี้จะโด่งดังเพียงใด คือข้ออ้างเชิงเหตุผลที่เจาะจงกว่านั้น นั่นคือผู้ป่วยซึมเศร้ามีเซโรโทนินหรือมีการทำงานของเซโรโทนินน้อยกว่าคนทั่วไปอย่างวัดผลได้จริง

Joanna Moncrieff, working with Ruth Cooper, Tom Stockmann, Simone Amendola, Michael Hengartner, and Mark Horowitz, set out to check. They did not run a new experiment. They ran an umbrella review, a study of studies, gathering the major bodies of evidence that had accumulated on serotonin and depression and asking what they showed when read together rather than one at a time. Their review, published in *Molecular Psychiatry* in July 2022, drew on seventeen systematic reviews, meta-analyses, and large-dataset studies, searched up to a December 2020 cutoff. It covered five separate lines of evidence: serotonin and its breakdown product measured in blood and spinal fluid, the density of a specific serotonin receptor in the brain, the amount of a protein that recycles serotonin back into neurons, what happens to mood when serotonin's chemical building block is stripped from the diet, and whether the gene for that recycling protein is linked to depression risk.

Joanna Moncrieff ร่วมกับ Ruth Cooper, Tom Stockmann, Simone Amendola, Michael Hengartner และ Mark Horowitz ลงมือตรวจสอบเรื่องนี้ โดยไม่ได้ทำการทดลองใหม่ แต่ทำสิ่งที่เรียกว่าการทบทวนแบบร่ม (umbrella review) คือการศึกษาที่รวบรวมงานศึกษาอื่น ๆ มาไว้ด้วยกัน โดยรวมหลักฐานสำคัญที่สะสมมาเรื่องเซโรโทนินกับภาวะซึมเศร้า แล้วตั้งคำถามว่าเมื่ออ่านทั้งหมดพร้อมกันแทนที่จะอ่านทีละชิ้น ภาพรวมที่ได้คืออะไร งานทบทวนนี้ตีพิมพ์ในวารสาร *Molecular Psychiatry* เมื่อเดือนกรกฎาคม 2022 โดยอิงจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ การวิเคราะห์อภิมาน และการศึกษาชุดข้อมูลขนาดใหญ่รวม 17 ชิ้น สืบค้นข้อมูลจนถึงเดือนธันวาคม 2020 ครอบคลุมหลักฐาน 5 สายที่แยกจากกัน ได้แก่ เซโรโทนินและสารผลผลิตจากการสลายตัวที่วัดในเลือดและน้ำไขสันหลัง ความหนาแน่นของตัวรับเซโรโทนินชนิดหนึ่งในสมอง ปริมาณโปรตีนที่ดึงเซโรโทนินกลับเข้าเซลล์ประสาทเพื่อใช้ซ้ำ การเปลี่ยนแปลงของอารมณ์เมื่อตัดสารตั้งต้นของเซโรโทนินออกจากอาหาร และความเชื่อมโยงระหว่างยีนของโปรตีนดึงกลับตัวนั้นกับความเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้า

Some of these sub-studies were large. A meta-analysis of the breakdown-product measurements covered 1,002 people. A cohort meta-analysis of blood serotonin covered 1,869. A gene-association study covered 115,257 people, and a separate collaborative meta-analysis of the same gene covered 43,165. Across all five lines, the review found no consistent association between any serotonin marker and depression. The receptor and recycling-protein findings that did turn up were weak and inconsistent, and could not be cleanly separated from the effect of prior antidepressant use itself — some evidence pointed the other way, toward long-term antidepressant use lowering serotonin concentration rather than depression doing so. The dietary-depletion studies, run on 566 healthy volunteers and 75 people with a family history of depression, showed no reliable mood effect either. Seventeen bodies of evidence, five different methods, and no wire connecting low serotonin to depression.

การศึกษาย่อยบางชิ้นมีขนาดใหญ่ทีเดียว การวิเคราะห์ห่อภิมาณของค่าผลผลิตจากการสลายตัวครอบคลุมคน 1,002 คน การวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบโคฮอร์ตของเซโรโทนินในเลือดครอบคลุม 1,869 คน การศึกษาความเชื่อมโยงทางยีนครอบคลุม 115,257 คน และการวิเคราะห์ห่อภิมาณรวมอีกชิ้นของยีนตัวเดียวกันครอบคลุมอีก 43,165 คน แต่ตลอดทั้งห้าสายหลักฐาน งานทบทวนนี้ไม่พบความเชื่อมโยงที่สอดคล้องกันระหว่างตัวบ่งชี้เซโรโทนินตัวใดกับภาวะซึมเศร้าเลย ผลที่พบเรื่องตัวรับและโปรตีนดึงกลับนั้นอ่อนและไม่คงเส้นคงวา ทั้งยังแยกไม่ออกอย่างชัดเจนจากผลของการใช้ยาต้านเศร้ามาก่อนหน้า — หลักฐานบางชิ้นกลับชี้ไปทางตรงข้ามด้วยซ้ำ คือการใช้ยาต้านเศร้าระยะยาวต่างหากที่ทำให้ระดับเซโรโทนินลดลง ไม่ใช่ภาวะซึมเศร้าเป็นต้นเหตุ ส่วนการศึกษาแบบตัดสารตั้งต้นออกจากอาหาร ซึ่งทำในอาสาสมัครสุขภาพดี 566 คน และผู้มีประวัติครอบครัวเป็นซึมเศร้า 75 คน ก็ไม่พบผลต่ออารมณ์ที่เชื่อถือได้เช่นกัน หลักฐาน 17 ชุด วิจัย 5 แบบ และไม่มีเส้นสายใดเชื่อมเซโรโทนินต่ำเข้ากับภาวะซึมเศร้าได้เลยสักเส้นเดียว

The review did not go unanswered. A group of thirty-six authors led by Sameer Jauhar and Philip Cowen, based at King's College London and Oxford, published a formal Comment in the same journal the following June, titled "A leaky umbrella has little value." Their argument was not that the umbrella review's raw numbers were wrong, but that its method was: they pointed to selective reporting, over-simplification, and interpretive errors, and focused their strongest objections on two specific literatures — the dietary-depletion studies and the brain-imaging studies of serotonin receptors — as the two areas they judged most directly capable of testing serotonin's role in depression at all. A related paper by Jauhar, Cowen, and Michael Browning, "Fifty years on: Serotonin and depression," revisited the original Coppen hypothesis across its full history and pushed back on the umbrella review's conclusions from that longer vantage point.

งานทบทวนนี้ไม่ได้ผ่านไปโดยไร้เสียงคัดค้าน คณะผู้เขียนสามสิบหกคนซึ่งนำโดย Sameer Jauhar และ Philip Cowen จาก King's College London และ Oxford ได้ตีพิมพ์ทวิจารย์อย่างเป็นทางการในวารสารเดียวกันเมื่อเดือนมิถุนายนปีถัดมา ในชื่อ "A leaky umbrella has little value" ข้อโต้แย้งของพวกเขาไม่ได้อยู่ที่ตัวเลขดิบของงานทบทวนแบบรุ่มนั้นผิด แต่อยู่ที่วิธีวิจัยต่างหาก โดยชี้ให้เห็นการเลือกรายงานเฉพาะบางส่วน การลดทอนความซับซ้อนให้ง่ายขึ้น และความผิดพลาดในการตีความ พร้อมทั้งข้อโต้แย้งหนักที่สุดไปที่งานวิจัยสองกลุ่ม คือการศึกษาแบบตัดสารตั้งต้นออกจากอาหาร และการศึกษาถ่ายภาพสมองเพื่อดูตัวรับเซโรโทนิน ซึ่งเป็นสองด้านที่พวกเขาเห็นว่าใกล้เคียงที่สุดกับการทดสอบบทบาทของเซโรโทนินในภาวะซึมเศร้าได้โดยตรง งานเขียนอีกชิ้นของ Jauhar, Cowen และ Michael Browning ชื่อ "Fifty years on: Serotonin and depression" ย้อนทบทวนสมมติฐานดั้งเดิมของ Coppen ตลอดประวัติศาสตร์ของมัน และคัดค้านข้อสรุปของงานทบทวนแบบรุ่มจากมุมมองที่กว้างไกลกว่านั้น

Moncrieff and her co-authors replied in the same journal. Their position, stated plainly, was that the burden of proof runs the other way: "the onus is on others to present a convincing case... not on us to disprove every speculation." That is the shape of the dispute as it stands. It is not a disagreement about whether any single number was miscounted. It is a disagreement about what absence of evidence is allowed to mean, and about which two out of five evidence streams should carry the most weight. Readers should know both papers exist, under whose names, and that neither side has retracted anything.

Moncrieff และผู้เขียนร่วมตอบกลับในวารสารเดียวกัน จุดยืนของพวกเขาที่ระบุไว้ตรงไปตรงมาคือ ภาระการพิสูจน์ควรอยู่อีกฝั่งหนึ่งต่างหาก: "ภาระตกอยู่ที่ฝ่ายอื่นที่ต้องนำเสนอหลักฐานที่น่าเชื่อถือ... ไม่ใช่หน้าที่ของเราที่จะต้องหักล้างทุกข้อสันนิษฐาน" นั่นคือรูปร่างของข้อพิพาทนี้ในปัจจุบัน มันไม่ใช่ความเห็นต่างว่ามีตัวเลขไหนนับผิดหรือเปล่า แต่เป็นความเห็นต่างว่าการไม่มีหลักฐานนั้นควรตีความว่าอย่างไร และในบรรดาหลักฐานห้าสาย สองสายไหนควรมีน้ำหนักมากที่สุด ผู้อ่านควรทราบไว้ว่างานเขียนทั้งสองฝ่ายมีอยู่จริง ตีพิมพ์ภายใต้ชื่อใคร และไม่มีฝ่ายใดถอนคำพูดของตนแม้แต่คำเดียว

The Puzzle of the Second Week

ปริศนาของสัปดาห์ที่สอง

A second thread of the popular story concerns timing. Antidepressants that raise serotonin availability do so within hours of the first dose — the pharmacology is fast. But patients and clinicians have long described the mood benefit as arriving only after two to six weeks, a gap the thermostat metaphor cannot explain on its own: if the chemical target is hit immediately, why does the room stay cold for a month? Matthew Taylor, Nick Freemantle, John Geddes, and Zubin Bhagwagar, at the University of Oxford, tested whether that "delayed onset" picture was itself accurate. They pooled 28 randomized controlled trials, 5,872 patients in total, split between 2,254 on placebo and 3,618 on an SSRI, and tracked how early measurable symptom improvement actually appeared.

เรื่องเล่าที่แพร่หลายนี้ยังมีอีกประเด็นหนึ่งเกี่ยวกับเรื่องเวลา ยาต้านเศร้าที่เพิ่มปริมาณเซโรโทนินที่พร้อมใช้งานนั้นออกฤทธิ์ภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังกินยาเม็ดแรก — ในแง่เภสัชวิทยาถือว่าเร็วมาก แต่ผู้ป่วยและแพทย์กลับบอกเล่าตรงกันมานานว่าผลดีต่ออารมณ์จะมาถึงก็ต่อเมื่อผ่านไปสองถึงหกสัปดาห์แล้วเท่านั้น ซึ่งเป็นช่องว่างที่อุปมาเรื่องเทอร์โมสตัทอธิบายเองไม่ได้ ถ้าสารเคมีเป้าหมายถูกกระทบทันที แล้วทำไมห้องถึงยังหนาวอยู่นานเป็นเดือน? Matthew Taylor, Nick Freemantle, John Geddes และ Zubin Bhagwagar จาก University of Oxford จึงทดสอบว่าภาพของ "การออกฤทธิ์ล่าช้า" นี้ถูกต้องจริงหรือไม่ พวกเขารวบรวมข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม 28 ชิ้น รวมผู้ป่วย 5,872 คน แบ่งเป็นกลุ่มยาหลอก 2,254 คน และกลุ่มที่ได้ SSRI 3,618 คน แล้วติดตามดูว่าอาการที่วัดผลได้จริงเริ่มดีขึ้นเร็วแค่ไหน

They found it appeared early. By the end of the first week of treatment, patients on an SSRI were 1.64 times as likely as those on placebo to have already achieved a 50 percent reduction on a standard depression rating scale — a relative risk with a 95 percent confidence interval of 1.2 to 2.25, comfortably excluding no effect. A model in which benefit accumulates steadily from the first week, at a logarithmically decreasing rate, fit the pooled data better than a model of a true delayed switch flipping weeks later. Most of the total improvement still took several weeks to accrue, but the idea of a silent gap before anything happens does not survive the data. A later commentary by Barbui and Cipriani raised concerns about publication bias in the underlying trial literature — some negative trials may simply not have been published — but the early-onset finding itself has not been seriously overturned since.

ผลปรากฏว่าอาการดีขึ้นตั้งแต่เนิ่น ๆ ภายในสัปดาห์แรกของการรักษา ผู้ป่วยที่ได้ SSRI มีโอกาสลดคะแนนบนมาตรวัดภาวะซึมเศร้ามาตรฐานลงได้ถึง 50 เปอร์เซ็นต์ มากกว่ากลุ่มยาหลอกถึง 1.64 เท่า — เป็นความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่มีช่วงความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์อยู่ระหว่าง 1.2 ถึง 2.25 ซึ่งตัดความเป็นไปได้ที่จะไม่มีผลออกไปได้อย่างสบาย ๆ แบบจำลองที่ผลดีสะสมขึ้นเรื่อย ๆ ตั้งแต่สัปดาห์แรกในอัตราที่ลดลงแบบลอการิทึม อธิบายข้อมูลที่รวบรวมมาได้ดีกว่าแบบจำลองที่มีจุดเปลี่ยนล่าช้าเกิดขึ้นจริงในสัปดาห์ถัดมา แม้ผลดีส่วนใหญ่จะยังต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์กว่าจะสะสมครบ แต่แนวคิดเรื่อง "ช่วงเงียบ" ที่ไม่มีอะไรเกิดขึ้นเลยนั้นไปต่อไม่ได้เมื่อเจอกับข้อมูลจริง บทวิจารณ์ในภายหลังโดย Barbui และ Cipriani ตั้งข้อสังเกตเรื่องอคติในการตีพิมพ์ของวรรณกรรมงานทดลองที่ใช้เป็นฐาน — งานทดลองที่ได้ผลลบอาจไม่เคยถูกตีพิมพ์เลยก็ได้ — แต่ตัวข้อค้นพบเรื่องการออกฤทธิ์เร็วเองยังไม่เคยถูกหักล้างอย่างจริงจังนับแต่นั้นมา

None of this settles whether the drugs work. That is a separate, and better-answered, question, and it is worth pausing on why the two questions can have different answers at all. A drug can move a biological system in a way that helps a patient without that system being the one the popular story named, and without anyone yet knowing which system deserves the credit. Andrea Cipriani led an international collaboration through a network meta-analysis of 522 double-blind randomized trials, 116,477 participants, comparing 21 different antidepressants, published in *The Lancet* in 2018. Every one of the 21 drugs outperformed placebo on response rate at eight weeks, defined across the pooled trials as at least a 50 percent reduction on a standardized depression rating scale. The size of that advantage varied by drug, expressed as odds ratios against placebo ranging from 2.13 for amitriptyline down to 1.37 for reboxetine — real, but modest, and uneven across compounds. Some drugs that beat placebo, including fluoxetine and reboxetine, performed worse than other active drugs when compared head to head; others, including sertraline and escitalopram, were more tolerable, with lower dropout, expressed in the same analysis as tolerability odds ratios between 0.43 and 0.77 relative to less tolerable drugs.

ทั้งหมดนี้ยังไม่ได้ตัดสินว่ายาได้ผลจริงหรือไม่ นั่นเป็นคำถามคนละข้อที่ตอบได้ชัดเจนกว่า และคัมค่าที่จะหยุดคิดสักนิดว่าทำไมคำถามสองข้อนี้ถึงมีคำตอบต่างกันได้ ยาตัวหนึ่งอาจเปลี่ยนแปลงระบบชีวภาพในทางที่ช่วยผู้ป่วยได้ โดยที่ระบบนั้นไม่ใช่ระบบที่เรื่องเล่ายอดนิยมพูดถึงเลยก็ได้ และโดยที่ยังไม่มีใครรู้แน่ชัดด้วยซ้ำว่าระบบไหนกันแน่ที่เป็นตัวการ Andrea Cipriani นำทีมความร่วมมือระดับนานาชาติทำการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายจากการทดลองแบบสุ่มปกปิดสองทาง 522 ชิ้น ผู้เข้าร่วม 116,477 คน เปรียบเทียบยาต้านเศร้า 21 ชนิด ตีพิมพ์ใน *The Lancet* ปี 2018 ผลปรากฏว่ายาทั้ง 21 ชนิดให้ผลดีกว่ายาหลอกในแง่อัตราการตอบสนองที่แปดสัปดาห์ ซึ่งนิยามไว้ในกาทดลองทั้งหมดว่าเป็นคะแนนบนมาตรวัดภาวะซึมเศร้ามาตรฐานลดลงอย่างน้อย 50 เปอร์เซ็นต์ ขนาดของความได้เปรียบนี้ต่างกันไปตามชนิดยา วัดเป็นอัตราส่วนแต้มต่อเทียบกับยาหลอกตั้งแต่ 2.13 สำหรับ amitriptyline ไปจนถึงต่ำสุดที่ 1.37 สำหรับ reboxetine — เป็นผลจริงแต่ไม่มาก และแตกต่างกันไปในแต่ละตัวยายาบางตัวที่เอาชนะยาหลอกได้ อย่าง fluoxetine และ reboxetine กลับให้ผลด้อยกว่ายาตัวอื่นเมื่อเทียบกับโดยตรง ขณะที่ยาบางตัว อย่าง sertraline และ escitalopram ทนต่อการใช้ได้

ดีกว่า มีอัตราการเลิกยาในกลางคันต่ำกว่า วัดเป็นอัตราส่วนตั้งแต่ต้นด้านการทนต่อยา ระหว่าง 0.43 ถึง 0.77 เมื่อเทียบกับยาที่ทนได้น้อยกว่า

A methodological critique published the same year in *Frontiers in Psychiatry* raised a fair caution about what "beats placebo" is allowed to mean: the trials mostly relied on clinician-administered rating scales rather than patients' own reports, and a statistically significant difference on such a scale is not automatically the same thing as a difference a patient would call meaningful in daily life. That caution has not displaced the standard reading of the Cipriani data — it has not shown the drug-placebo gap to be illusory — but it is a live objection about effect size and measurement, not settled either way, and it deserves to sit alongside the headline finding rather than be smoothed out of it.

บทวิจารณ์เชิงระเบียบวิธีที่ตีพิมพ์ในปีเดียวกันในวารสาร *Frontiers in Psychiatry* ตั้งข้อควรระวังที่มีเหตุผลเกี่ยวกับความหมายที่แท้จริงของคำว่า "ดีกว่ายาหลอก" ว่า การทดลองส่วนใหญ่อาศัยมาตรวัดที่แพทย์เป็นผู้ประเมิน ไม่ใช่รายงานจากตัวผู้ป่วยเอง และความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติบนมาตรวัดแบบนั้นก็ไม่ได้แปลว่าเป็นความแตกต่างที่ผู้ป่วยจะรู้สึกว่ามีนัยสำคัญในชีวิตจริงเสมอไป ข้อควรระวังนี้ไม่ได้ล้มล้างการตีความมาตรฐานของข้อมูล Cipriani — มันไม่ได้แสดงว่าช่องว่างระหว่างยากับยาหลอกเป็นภาพลวงตา — แต่เป็นข้อโต้แย้งที่ยังไม่จบเกี่ยวกับขนาดผลลัพธ์และวิธีวัดผล ยังไม่มีข้อยุติไปทางใดทางหนึ่ง และสมควรถูกวางไว้เคียงข้างข้อค้นพบหลัก ไม่ใช่ถูกกลบจนหายไป

Put the two halves next to each other and the honest picture has no single slogan. The chemical-imbalance story, read as a specific claim that depression is caused by low serotonin, has no support across seventeen bodies of evidence spanning five different methods — that is Moncrieff's finding, and it survives its critics' sharpest specific objections even if the critics dispute how much weight two of those five literatures deserve. At the same time, the drugs built on that story, whatever the reason they work, measurably outperform placebo for moderate-to-severe depression, with benefit visible within the first week and continuing to accrue for weeks after. The mechanism story was wrong, or at least badly oversold. The treatment effect, imperfect and debated in size, was not.

เมื่อวางสองส่วนนี้ไว้เคียงกัน ภาพที่สื่อตรงต่อความจริงก็ไม่มีสโลแกนเดียวที่สรุปได้ครบ เรื่องเล่าเรื่องสารเคมีไม่สมดุล เมื่ออ่านในฐานะข้ออ้างเฉพาะเจาะจงว่าภาวะซึมเศร้าเกิดจากเซโรโทนินต่ำ ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเลยตลอดหลักฐาน 17 ชุดที่ครอบคลุมวิธีวิจัย 5 แบบ — นั่นคือข้อค้นพบของ Moncrieff ซึ่งยังคงยืนหยัดได้แม้เจอข้อโต้แย้งที่แหลมคมที่สุดจากฝ่ายวิจารณ์ ต่อให้ฝ่ายวิจารณ์จะเถียงเรื่องน้ำหนักที่ควรให้กับสองในห้าสายหลักฐานนั้นก็ตาม ในขณะที่เดียวกัน ยาที่ถูกสร้างขึ้นจากเรื่องเล่า นั้นไม่ว่าจะได้ผลด้วยเหตุผลอะไรก็ตาม ก็ให้ผลดีกว่ายาหลอกอย่างวัดผลได้จริงสำหรับภาวะซึมเศร้าระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยเห็นผลได้ตั้งแต่สัปดาห์แรกและสะสมต่อเนื่องไปอีกหลายสัปดาห์ เรื่องเล่าเรื่องกลไกนั้นผิด หรืออย่างน้อยก็ถูกโหมโฆษณาเกินจริงไปมาก แต่ผลของการรักษา ถึงจะไม่สมบูรณ์แบบและยังเถียงกันเรื่องขนาดผล กลับไม่ใช่เรื่องที่ผิด

Overtaken if: a large, pre-registered, methodologically uncontested study directly linking a serotonin marker to depression onset — of the kind absent from all seventeen reviews synthesized in 2022 — is published and independently replicated.

พลิกกลับได้หาก: มีการตีพิมพ์งานศึกษาขนาดใหญ่ที่ลงทะเบียนล่วงหน้าและไม่มีข้อโต้แย้งเชิงระเบียบวิธี ซึ่งเชื่อมโยงตัวบ่งชี้เซโรโทนินเข้ากับการเกิดภาวะซึมเศร้าได้โดยตรง — ในแบบที่ไม่ปรากฏในงานทบทวนทั้งสิบเจ็ดฉบับที่สังเคราะห์ไว้ในปี 2022 — และมีการทำซ้ำได้อย่างเป็นอิสระ

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2022** · Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA, "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence" — [Molecular Psychiatry](<https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0>) - **2023** · Cowen PJ, et al., "A leaky umbrella has little value: evidence clearly indicates the serotonin system is implicated in depression" — [Molecular Psychiatry](<https://www.nature.com/articles/s41380-023-02095-y>) - **2018** · Cipriani A, et al., "Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis" — [The Lancet]([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31799-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31799-9/fulltext)) - **2006** · Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z, "Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis" — [PubMed / Arch Gen Psychiatry](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17088502/>) - **2018** · "Statistically Significant Antidepressant-Placebo Differences on Subjective Symptom-Rating Scales Do Not Prove That the Drugs Work: Effect Size and Method Bias Matter!" — [Frontiers in Psychiatry](<https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2018.00517/full>)

- **2022** · Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA, "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence" — [Molecular Psychiatry](<https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0>) - **2023** · Cowen PJ, et al., "A leaky umbrella has little value: evidence clearly indicates the serotonin system is implicated in depression" — [Molecular Psychiatry](<https://www.nature.com/articles/s41380-023-02095-y>) - **2018** · Cipriani A, et al., "Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis" — [The Lancet]([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31799-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31799-9/fulltext)) - **2006** · Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z, "Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis" — [PubMed / Arch

Gen Psychiatry](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17088502/>) - **2018** .
"Statistically Significant Antidepressant-Placebo Differences on Subjective Symptom-Rating Scales Do Not Prove That the Drugs Work: Effect Size and Method Bias Matter!" — [Frontiers in Psychiatry](<https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2018.00517/full>)

The Currency of Pursuit

สกุลเงินแห่งการไขว่คว้า

An engine can be revved at full throttle while the car itself does not move an inch. The pistons fire, the tachometer climbs, fuel burns — but with the clutch disengaged, none of that energy reaches the wheels. Something like that split exists inside the brain's reward system, and for a long time it was missed, because the two things being split looked, from the outside, like a single feeling: wanting something, and enjoying it once you have it.

เครื่องยนต์คันหนึ่งอาจถูกเร่งจนสุดคันเร่งได้ ในขณะที่ตัวรถไม่ขยับไปแม้แต่นิ้วเดียว ลูกสูบทำงาน เข็มวัดรอบพุ่งขึ้น เชื้อเพลิงถูกเผาไหม้ — แต่เมื่อคลัตช์ถูกปลดออก พลังงานทั้งหมดนั้นก็ไปไม่ถึงล้อรถเลย ระบบรางวัลในสมองก็มีความแยกส่วนแบบเดียวกันซ่อนอยู่ และเป็นสิ่งที่ถูกมองข้ามมานาน เพราะสองสิ่งนี้ที่แยกจากกันนี้ดูเหมือนเป็นความรู้สึกเดียวกันเมื่อมองจากภายนอก นั่นคือการอยากได้บางสิ่ง กับการเพลิดเพลินไปกับมันเมื่อได้มาครอบครองแล้ว

The chemical at the center of this story is dopamine, a molecule released by neurons and long associated with pleasure — it shows up in headlines as the "pleasure chemical," triggered by everything from chocolate to social media likes. Kent Berridge and Terry Robinson, working together at the University of Michigan, spent three decades building the case that this popular label is wrong, or at least badly incomplete. Their work began in 1989 with a strange observation in rats. Rats, like human infants, make specific facial expressions when they taste something sweet — a distinct orofacial reaction, a kind of reflexive "liking" face — and a different expression when the taste is bitter. If dopamine were the brain's pleasure chemical, then destroying the dopamine system should have wiped out the sweet-taste "liking" reaction. It did not. Rats with their dopamine severely depleted still made the same pleased face at sugar water. What changed instead was how hard they would work to get it.

สารเคมีตัวเอกของเรื่องนี้คือ โดปามีน ซึ่งเป็นโมเลกุลที่หลั่งจากเซลล์ประสาทและถูกผูกโยงกับความสุขมานาน — มันปรากฏตามพาดหัวข่าวในฐานะ "สารเคมีแห่งความสุข" ที่ถูกกระตุ้นได้ด้วยทุกอย่างตั้งแต่ช็อกโกแลตไปจนถึงยอดโลกโซเชียลมีเดีย Kent Berridge และ Terry Robinson ซึ่งทำงานร่วมกันที่ University of Michigan ใช้เวลาสามทศวรรษสร้างข้อโต้แย้งว่าฉายาที่คนคุ้นเคยนี้ผิด หรืออย่างน้อยก็ไม่ครบถ้วนอย่างร้ายแรง งานของทั้งคู่เริ่มต้นในปี 1989 จากข้อสังเกตแปลกประหลาดในหนูทดลอง หนูก็เหมือนทารกมนุษย์ตรงที่จะแสดงสีหน้าเฉพาะเมื่อลิ้มรสหวาน — เป็นปฏิกิริยาทางใบหน้าที่ชัดเจน คล้ายสีหน้า "ชอบ" แบบสะท้อนกลับ — และแสดงสีหน้าอีกแบบเมื่อได้รสขม ถ้าโดปามีนเป็นสารเคมีแห่งความสุขของสมองจริง การทำลายระบบโดปามีนก็ควรจะลบปฏิกิริยา "ชอบ" ต่อรสหวานนั้นไปด้วย แต่ผลกลับไม่เป็นเช่นนั้น หนูที่ถูกลดโดปามีนลงอย่างหนักยังคงทำสีหน้าพึงพอใจแบบเดิมเมื่อได้กินน้ำหวาน สิ่งที่เปลี่ยนไปกลับเป็นความขยันที่มันจะทุ่มเทเพื่อให้ได้น้ำหวานนั้นมาต่างหาก

Berridge and Robinson named the distinction wanting and liking. Liking is the raw hedonic hit — the moment-to-moment pleasure of an experience once it is happening. It turned out to be carried by a smaller, more fragile set of neural systems, and it is not dependent on dopamine. Wanting is something else: what they termed incentive salience, the pull an object or a goal exerts on attention and effort before it is obtained. That pull — the craving, the seeking, the getting up off the couch — is what dopamine tracks. An animal, or a person, can want something intensely without liking it very much once they have it, and can like something without wanting to go to any particular trouble to get more of it. The two systems usually move together in ordinary life, which is exactly why they were mistaken for one system for so long. It takes damage, or addiction, or depression, to pull them apart and see that they were never welded together in the first place.

Berridge และ Robinson ตั้งชื่อความแตกต่างนี้ว่า wanting (ความอยาก) กับ liking (ความชอบ) liking คือความสุขทางประสาทสัมผัสดี ๆ — ความเพลิดเพลินที่เกิดขึ้นขณะนั้น ๆ ระหว่างที่ประสบการณ์กำลังดำเนินอยู่ ซึ่งพบว่าถูกขับเคลื่อนโดยระบบประสาทชุดเล็กและเปราะบางกว่า และไม่ได้พึ่งพาโดปามีนเลย ส่วน wanting เป็นอีกเรื่องหนึ่งโดยสิ้นเชิง สิ่งที่ทั้งคู่เรียกว่า incentive salience คือแรงดึงดูดที่วัตถุหรือเป้าหมายมีต่อความสนใจและความพยายามของเรา ก่อนที่จะได้สิ่งนั้นมาครอบครองแรงดึงดูดนี้ — ไม่ว่าจะเป็นความอยาก การเสาะหา หรือแรงผลักดันให้ลุกจากโซฟา — คือสิ่งที่โดปามีนคอยติดตาม สัตว์หรือคนคนหนึ่งอาจอยากได้บางสิ่งอย่างรุนแรงโดยไม่ได้ชอบมันมากนักเมื่อได้มาแล้ว และอาจชอบบางสิ่งโดยไม่อยากลงแรงเพิ่มเพื่อให้ได้มันมาอีกก็ได้ ในชีวิตปกติ ระบบทั้งสองมักทำงานไปด้วยกัน ซึ่งเป็นเหตุผลว่าทำไมคนถึงเข้าใจผิดคิดว่ามันเป็นระบบเดียวกันมานาน ต้องอาศัยความเสียหาย การเสพติด หรือภาวะซึมเศร้าเท่านั้นที่จะดึงทั้งสองออกจากกันให้เห็นว่า แท้จริงแล้วมันไม่เคยเชื่อมติดกันมาตั้งแต่ต้น

The wanting/liking dissociation is now, in the authors' own words from their most recent review, "widely accepted" as basic neuroscience — the genuine scientific argument that continues, mostly within Berridge's own later writing on what he has called the "debate over dopamine incentive salience," is about the precise boundaries of how incentive-sensitization theory applies to addiction, not about whether wanting and liking are separable systems at all. Berridge and Robinson kept elaborating the theory across three decades, formalizing it in a 2016 review and returning to it once more in a 2025 retrospective marking thirty years since the original split was proposed. That distinction matters enormously once it is turned toward a clinical question: what actually happens when someone loses the capacity for pleasure.

ทุกวันนี้ การแยก wanting ออกจาก liking ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางในฐานะความรู้พื้นฐานทางประสาทวิทยาศาสตร์แล้ว — ตามคำพูดของผู้เขียนเองในงานทบทวนฉบับล่าสุด ส่วนข้อถกเถียงทางวิทยาศาสตร์ที่ยังดำเนินอยู่จริง ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในงานเขียนช่วงหลังของ Berridge เองเกี่ยวกับสิ่งที่เขาเรียกว่า "ข้อถกเถียงเรื่อง incentive salience ของโดปามีน" นั้น เป็นเรื่องขอบเขตที่แน่ชัดว่าทฤษฎี incentive-sensitization ใช้อธิบายการเสพติดได้แค่ไหน ไม่ใช่ว่า wanting กับ liking แยกเป็นคนละระบบกันจริงหรือไม่ Berridge และ Robinson ยังคงขยายความทฤษฎีนี้ต่อเนื่องตลอดสามทศวรรษ วางกรอบให้เป็นทางการในงานทบทวนปี 2016 แล้วกลับมาอีกครั้งในบทความย้อนมองปี 2025 เนื่องในวาระครบสามสิบปีนับจากที่เสนอการแบ่งแยกนี้ครั้งแรก ความแตกต่างนี้สำคัญอย่างยิ่งเมื่อนำมาใช้ตอบคำถามทางคลินิกว่า จริง ๆ แล้วเกิดอะไรขึ้นเมื่อใครสักคนสูญเสียความสามารถในการรู้สึกถึงความสุข

Anhedonia is the clinical word for that loss — an inability to feel pleasure, listed as a core symptom of major depression alongside low mood itself. For decades it was described, and often still is described colloquially, as a kind of numbness: things that used to taste good, or feel good, or look good, simply stop registering. Under that description, the natural mental picture is a volume knob for pleasure, turned down toward zero across the board. The wanting/liking framework raises an uncomfortable and testable alternative to that picture. What if the deficit in depression is not primarily in liking at all — not a flattened hedonic response to the good things when they arrive — but in wanting: a failure of the specific system that gets a person to go and obtain them in the first place, leaving whatever pleasure remains on the far side of a task most days do not get done?

ภาวะไร้ความสุข (anhedonia) คือศัพท์ทางคลินิกสำหรับความสูญเสีย — ความไม่สามารถรู้สึกถึงความสุข ซึ่งถูกจัดเป็นอาการหลักอย่างหนึ่งของโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ คู่กับอารมณ์ซึมเศร้าเอง หลายทศวรรษที่ผ่านมา อาการนี้ถูกอธิบาย และในภาษาพูดทั่วไปก็ยังคงถูกอธิบายว่าเป็นความขาดประเภทหนึ่ง คือสิ่งที่เคยอร่อย เคยรู้สึกดี หรือเคยดูสวยงาม จู๋ ๆ ก็ไม่ทำให้รู้สึกอะไรอีกต่อไป ภายใต้คำอธิบายแบบนี้ ภาพในใจตามธรรมชาติคือปุ่มปรับความสุขที่ถูกบิดลงจนเกือบเป็นศูนย์ในทุกด้าน กรอบคิดเรื่อง wanting/liking เสนอทางเลือกอื่นที่ทั้งชวนอึดอัดใจและทดสอบได้ นั่นคือ ถ้าความบกพร่องในภาวะซึมเศร้าไม่ได้อยู่ที่ liking เป็นหลักเลยละ — ไม่ใช่การตอบสนองด้านความสุขที่ราบเรียบลงต่อสิ่งดี ๆ เมื่อมันมาถึง — แต่อยู่ที่ wanting ต่างหาก คือความล้มเหลวของระบบเฉพาะที่ทำหน้าที่ผลักดันให้คนลุกไปคว้าสิ่งเหล่านั้นมาตั้งแต่แรก จนเหลือความสุขที่พอจะมีอยู่บ้างไว้ที่ปลายหางของภารกิจที่คนส่วนใหญ่ไม่มีวันได้ลงมือทำสำเร็จในแต่ละวันละ

Michael Treadway and David Zald, at Vanderbilt University, built a tool to test that question directly rather than by self-report. It is called the Effort-Expenditure for Rewards Task, or EEFRT, and it works like a simple economic choice repeated many times over. On each trial, a participant picks between an easy button-pressing task that pays a small, guaranteed reward, and a harder task that pays more but takes more physical effort and is not always rewarded, the reward's probability and dollar value both varying from trial to trial. The task does not ask anyone how much pleasure they expect to feel. It measures what they are actually willing to work for, trial after trial, under changing odds. In the original 2009 validation study, published that August, 61 undergraduates completed the task alongside standard self-report measures of trait anhedonia and mood. The result was a clear inverse relationship: the more anhedonia a person reported, the more often they chose the easy, low-reward option over the harder, higher-paying one. Anhedonia, measured this way, looked less like a broken pleasure detector and more like a broken accelerator — a specific unwillingness to spend effort chasing a payoff, visible in a behavioral choice rather than inferred from a mood questionnaire alone.

Michael Treadway และ David Zald จาก Vanderbilt University สร้างเครื่องมือขึ้นมาเพื่อทดสอบคำถามนี้โดยตรง แทนที่จะอาศัยการรายงานตนเอง เครื่องมือนี้ชื่อ Effort-Expenditure for Rewards Task หรือ EEFRT ทำงานคล้ายการตัดสินใจเชิงเศรษฐศาสตร์ง่าย ๆ ที่ทำซ้ำหลายรอบ ในแต่ละรอบ ผู้เข้าร่วมต้องเลือกระหว่างการกดปุ่มง่าย ๆ ที่ให้รางวัลน้อยแต่ได้แน่นอน กับภารกิจที่ยากกว่าซึ่งให้รางวัลมากกว่าแต่ต้องออกแรงกายมากกว่าและไม่ได้รางวัลเสมอไป โดยทั้งความน่าจะเป็นและมูลค่าของรางวัลเปลี่ยนไปในแต่ละรอบ ภารกิจนี้ไม่ได้ถามใครเลยว่าคาดว่าจะรู้สึกมีความสุขแค่ไหน แต่วัดว่าคนคนนั้นเต็มใจลงแรงเพื่ออะไรจริง ๆ ครั้งแล้วครั้งเล่า ภายใต้โอกาสที่เปลี่ยนไปเรื่อย ๆ ในงานศึกษาตรวจสอบความตรงต้นฉบับปี 2009 ซึ่งตีพิมพ์ในเดือนสิงหาคมปีนั้น นักศึกษาปริญญาตรี 61 คนทำภารกิจนี้ควบคู่ไปกับแบบวัดมาตรฐานแบบรายงานตนเองเรื่องภาวะไร้ความสุขเชิงคุณลักษณะและอารมณ์ ผลที่ได้คือความสัมพันธ์แบบผกผันที่ชัดเจนยิ่งใครรายงานว่ามีภาวะไร้ความสุขมาก ก็ยิ่งเลือกตัวเลือกง่ายที่ให้รางวัลน้อยบ่อยกว่าตัวเลือกยากที่ให้รางวัลมาก ภาวะไร้ความสุขเมื่อวัดด้วยวิธีนี้จึงดูไม่เหมือนเครื่องตรวจจับความสุขที่พังไปเสียแล้ว แต่ดูเหมือนคันเร่งที่เสียมากกว่า — คือความไม่เต็มใจที่จะ

ลงแรงเพื่อไล่ล่าผลตอบแทนอย่างเจาะจง ซึ่งมองเห็นได้จากพฤติกรรมทางเลือก ไม่ใช่แค่
อนุมานจากแบบสอบถามอารมณ์เพียงอย่างเดียว

That finding, in healthy undergraduates with varying trait anhedonia, needed to be tested in people who actually had major depressive disorder, not just people scoring higher or lower on a mood questionnaire. Treadway returned to the question with John Bossaller, Ronald Shelton, and David Zald in a 2012 study comparing EEfRT performance in currently depressed patients against healthy volunteers. Depressed participants chose the effortful, high-reward option less often than controls — consistent with the earlier finding — but the study went further. Their choices were also less sensitive to information about how likely a reward was, and how large it was. In other words, it was not simply that they wanted less; their decision-making was less responsive to the reward's actual value, as though the signal linking effort to expected payoff had been dampened rather than the payoff itself feeling smaller once obtained. The authors framed this as a translational model of motivational anhedonia — a bridge word, meaning a laboratory measure in humans built deliberately to mirror the same mechanism first isolated in Berridge and Robinson's rats.

ข้อค้นพบนั้น ซึ่งได้จากนักศึกษาสุขภาพดีที่มีระดับภาวะไร้ความสุขต่างกัน ยังต้องถูกทดสอบซ้ำในคนที่ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์จริง ๆ ไม่ใช่แค่คนที่ได้คะแนนแบบสอบถามอารมณ์สูงหรือต่ำเท่านั้น Treadway จึงกลับมาทำคำถามนี้ต่ออีกครั้งร่วมกับ John Bossaller, Ronald Shelton และ David Zald ในงานศึกษาปี 2012 ที่เปรียบเทียบผลการทำ EEfRT ระหว่างผู้ป่วยซึมเศร้าในปัจจุบันกับอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยซึมเศร้าเลือกตัวเลือกที่ต้องออกแรงมากแต่ได้รางวัลสูงน้อยกว่ากลุ่มควบคุม — ซึ่งสอดคล้องกับผลก่อนหน้านี้ — แต่งานศึกษานี้ไปได้ไกลกว่านั้นอีก การเลือกของผู้ป่วยยังตอบสนองต่อข้อมูลเรื่องโอกาสและขนาดของรางวัลน้อยกว่าด้วย พูดยอีกแบบคือ ไม่ใช่แค่ว่าพวกเขาอยากได้น้อยลงเท่านั้น แต่การตัดสินใจของพวกเขายังตอบสนองต่อมูลค่าจริงของรางวัลน้อยลงด้วย ราวกับว่าสัญญาณที่เชื่อมโยงความพยายามเข้ากับผลตอบแทนที่คาดหวังถูกลดทอนลง มากกว่าที่ตัวผลตอบแทนเองจะรู้สึกน้อยลงเมื่อได้รับมาจริง ผู้เขียนเรียกสิ่งนี้ว่าแบบจำลองเชิงแปรผลของภาวะไร้ความสุขด้านแรงจูงใจ (motivational anhedonia) ซึ่งเป็นคำที่เชื่อมสองโลกเข้าด้วยกัน หมายถึงเครื่องมือวัดในห้องทดลองสำหรับมนุษย์ที่ถูกออกแบบมาโดยตั้งใจให้สะท้อนกลไกเดียวกับที่ค้นพบครั้งแรกในหนูทดลองของ Berridge และ Robinson

It is worth being precise about how far each of these two studies actually reaches on its own. The original EEFRT validation was run in 61 healthy undergraduates, scored on a continuum of trait anhedonia rather than diagnosed with depression at all — a demonstration that the task can detect a real behavioral pattern, not yet a clinical finding. The 2012 study is what carries the claim into the clinic, and it does so with a direct comparison between diagnosed, currently depressed patients and healthy controls rather than a further student sample. That is a meaningful extension, but it is still one clinical study generalizing a pattern first shown in a much smaller, non-clinical group, not a large multi-site clinical trial. The finding is solid enough to build a chapter on. It is not yet so heavily replicated that it should be read as beyond question.

ควรพูดให้ชัดว่างานศึกษาทั้งสองขั้นนี้แต่ละขั้นพิสูจน์อะไรได้แค่ไหนกันแน่ การตรวจสอบความตรงของ EEFRT ครั้งแรกทำในนักศึกษาสุขภาพดี 61 คน วัดผลตามระดับความต่อเนื่องของภาวะไร้ความสุขเชิงคุณลักษณะ ไม่ได้วินิจฉัยว่าเป็นโรคซึมเศร้าแต่อย่างใด — เป็นเพียงการสาธิตว่าภารกิจนี้ตรวจจบบรูปแบบพฤติกรรมที่มีอยู่จริงได้ ยังไม่ใช่ข้อค้นพบทางคลินิก งานศึกษาปี 2012 ต่างหากที่นำข้ออ้างนี้เข้าสู่บริบททางคลินิกจริง โดยเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าซึมเศร้าอยู่ในปัจจุบัน กับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี ไม่ใช่กลุ่มตัวอย่างนักศึกษาเพิ่มเติมอีกชุด นั่นเป็นการต่อยอดที่มีความหมาย แต่ก็ยังเป็นเพียงงานศึกษาทางคลินิกชิ้นเดียวที่ขยายผลจากรูปแบบที่เคยพบในกลุ่มตัวอย่างที่เล็กกว่ามากและไม่ใช้กลุ่มผู้ป่วย ไม่ใช่การทดลองทางคลินิกขนาดใหญ่แบบหลายสถาบัน ข้อค้นพบนี้นักแน่นพอจะใช้เป็นฐานของบทนี้ได้ แต่ก็ยังไม่ได้ถูกทำซ้ำมากพอที่จะถือว่าไม่มีทางผิดพลาด

Read together, these two literatures — one in rodents tracing a chemical circuit, one in humans measuring a behavioral choice — support a specific and testable account of depressive anhedonia, though it is worth being honest about the shape of the inference. No single study places a depressed human under a brain scanner, watches dopamine wanting-signals directly, and simultaneously runs the EEfRT in the same sitting. The bridge between the rat data and the clinical data is a synthesis, built across two separate research programs that were never designed as one continuous experiment. What that bridge offers is not proof of an unbroken chain from molecule to symptom, but a falsifiable claim standing in place of a vague one: that when a depressed person describes not wanting to do the things that used to matter to them, the deficit under investigation is not a numbness to pleasure so much as a specific failure of the system that converts a goal into pursuit. That claim can be tested further, and refined, or broken. What it replaces — the assumption that depression simply flattens all feeling evenly — could not be tested at all, because it was never precise enough to fail.

เมื่ออ่านสองสาขานี้ควบคู่กัน — สายหนึ่งในสัตว์ฟันแทะที่ตามรอยวงจรเคมี อีกสายอยู่ในมนุษย์ที่วัดพฤติกรรมทางเลือก — ทั้งสองสนับสนุนคำอธิบายที่เจาะจงและทดสอบได้เกี่ยวกับภาวะไร้ความสุขในโรคซึมเศร้า แม้จะต้องพูดตรง ๆ ด้วยว่าการอนุมานนี้มีรูปร่างอย่างไร ไม่มีงานศึกษาชิ้นไหนเลยที่นำผู้ป่วยซึมเศร้าเข้าเครื่องสแกนสมอง สังเกตสัญญาณ wanting ของโดปามีนโดยตรง แล้วให้ทำ EEfRT ไปพร้อมกันในคราวเดียว สะพานที่เชื่อมข้อมูลจากหนูกับข้อมูลทางคลินิกจึงเป็นการสังเคราะห์ที่สร้างขึ้นจากโครงการวิจัยสองโครงการที่แยกจากกัน ไม่เคยถูกออกแบบให้เป็นการทดลองต่อเนื่องเดียวกันมาก่อน สิ่งที่สะพานนี้ให้ได้ไม่ใช่บทพิสูจน์ว่ามีห่วงโซ่ที่ต่อเนื่องไม่ขาดตอนจากโมเลกุลไปถึงอาการ แต่เป็นข้ออ้างที่พิสูจน์ว่าผิดได้ (falsifiable) เข้ามาแทนที่ข้ออ้างที่คลุมเครือ นั่นคือ เมื่อผู้ป่วยซึมเศร้าบอกว่าตนไม่อยากทำสิ่งที่เคยมีความหมายต่อตัวเองอีกต่อไป ความบกพร่องที่กำลังถูกตรวจสอบอยู่นั้นไม่ใช่ความขาดต่อความสุขมากเท่ากับความล้มเหลวเฉพาะจุดของระบบที่แปลงเป้าหมายให้กลายเป็นการลงมือไล่ล่า ข้ออ้างนี้ทดสอบเพิ่มเติมได้ ปรับปรุงได้ หรือถูกหักล้างได้ ส่วนสิ่งที่มันเข้ามาแทน คือข้อสันนิษฐานที่ว่าภาวะซึมเศร้าเพียงแค่ทำให้ความรู้สึกทั้งหมดแบนราบลงเท่ากันหมด กลับไม่มีทางทดสอบได้เลยตั้งแต่ต้น เพราะมันไม่เคยแม่นยำพอที่จะผิดได้

The engine-revving image from the start of this chapter has a specific edge worth keeping. A stalled engine and a disengaged clutch look identical from the driver's seat: nothing moves either way. The wanting/liking distinction is the mechanic's answer to that appearance — a way of asking, before assuming the whole machine is broken, exactly which part has stopped doing its job.

ภาพเครื่องยนต์ที่ถูกเร่งเปล่าจากตอนต้นบทนี้มีประเด็นสำคัญที่ควรจดจำไว้ เครื่องยนต์ที่ดับกับคลัตช์ที่ถูกปลดออกนั้นดูเหมือนกันทุกประการจากที่นั่งคนขับ เพราะไม่ว่ากรณีไหน รถก็ไม่ขยับเหมือนกัน ความแตกต่างระหว่าง wanting กับ liking ก็คือคำตอบแบบช่างซ่อมรถต่อภาพลวงนั้น — เป็นวิธีตั้งคำถามก่อนจะด่วนสรุปว่าเครื่องทั้งเครื่องพัง ว่าจริง ๆ แล้วชิ้นส่วนไหนกันแน่ที่หยุดทำงาน

Overtuned if: a well-powered clinical study finds that depressed patients' EEfRT effort choices track normally with reward probability and magnitude once mood state is properly controlled — showing the deficit tracks general symptom severity rather than a specific wanting/pursuit mechanism.

พลิกกลับได้หาก: งานศึกษาทางคลินิกที่มีกำลังทางสถิติเพียงพอพบว่า การเลือกลงแรงใน EEfRT ของผู้ป่วยซึมเศร้าสอดคล้องกับความน่าจะเป็นและขนาดของรางวัลตามปกติเมื่อควบคุมสภาวะอารมณ์ได้อย่างเหมาะสมแล้ว — ซึ่งจะแสดงว่าความบกพร่องนี้แปรผันตามความรุนแรงของอาการโดยรวม มากกว่าจะเป็นกลไกเฉพาะของ wanting/การไล่ล่า

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2016** · Berridge KC, Robinson TE, "Liking, Wanting, and the Incentive-Sensitization Theory of Addiction" — [American Psychologist, PDF](<https://sites.lsa.umich.edu/berridge-lab/wp-content/uploads/sites/743/2019/10/2016-Berridge-Robinson-Liking-wanting-IS-theory-of-addiction-Am-Psychol.pdf>) - **2009** · Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH, "Worth the 'EEfRT'? The Effort Expenditure for Rewards Task as an Objective Measure of Motivation and Anhedonia" — [PLOS ONE](<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0006598>) - **2012** · Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, Zald DH, "Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia" — [PubMed] (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22775583/>)

- **2016** · Berridge KC, Robinson TE, "Liking, Wanting, and the Incentive-Sensitization Theory of Addiction" — [American Psychologist, PDF](<https://sites.lsa.umich.edu/berridge-lab/wp-content/uploads/sites/743/2019/10/2016-Berridge-Robinson-Liking-wanting-IS-theory-of-addiction-Am-Psychol.pdf>) - **2009** · Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH, "Worth the 'EEfRT'? The Effort Expenditure for Rewards Task as an Objective Measure of Motivation and Anhedonia" — [PLOS ONE] (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0006598>) - **2012** · Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, Zald DH, "Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia" — [PubMed] (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22775583/>)

The Cost of Chronic Vigilance

ราคาที่ต้องจ่ายของความระแวดระวังเรื้อรัง

A smoke alarm exists to fire once, briefly, and stop. It is calibrated for an emergency that resolves — the fire is put out, the toast is scraped off the pan, the room clears, and the circuit resets. A smoke alarm that has lost its off switch, chirping steadily through an ordinary afternoon with no fire anywhere, is not protecting anyone. It is simply running down its own battery while everyone in the house adapts to the noise. The body's stress-response system was built on the same one-shot logic. In depression, in prolonged trauma, in the kind of vigilance that never gets the signal to stand down, that system can behave like the alarm with the stuck switch — and the wear from that is not metaphorical. It shows up, measurably, on a brain scan.

เครื่องตรวจจับควันมีไว้เพื่อส่งเสียงเตือนสั้น ๆ ครั้งเดียวแล้วหยุด มันถูกออกแบบมาสำหรับเหตุฉุกเฉินที่จบลงได้ — ไฟถูกดับ ขนปังไหม้ถูกชูดออกจากกระทะ ควันจางหายไปจากห้อง แล้ววงจรก็รีเซ็ตตัวเอง แต่เครื่องตรวจจับควันที่สวิตช์ปิดเสียหาย ส่งเสียงร้องไม่หยุดตลอดบ่ายวันธรรมดาที่ไม่มีไฟไหม้อยู่ที่ไหนเลย ไม่ได้ปกป้องใครทั้งนั้น มันแค่ทำให้แบตเตอรี่ของตัวเองหมดลงเรื่อย ๆ ในขณะที่ทุกคนในบ้านต้องปรับตัวชินกับเสียงนั้น ระบบตอบสนองต่อความเครียดของร่างกายก็ถูกสร้างขึ้นบนตรรกะแบบ "ทำงานครั้งเดียวจบ" เช่นเดียวกัน ในภาวะซึมเศร้า ในบาดแผลทางใจที่ยืดเยื้อ หรือในภาวะเฝ้าระวังที่ไม่เคยได้รับสัญญาณให้ผ่อนคลายลงเลย ระบบนี้อาจแสดงพฤติกรรมเหมือนเครื่องตรวจจับควันที่สวิตช์ค้าง — และความสึกหรอที่เกิดขึ้นก็ไม่ใช่แค่คำเปรียบเทียบ มันปรากฏให้เห็นได้จริงและวัดผลได้จากภาพสแกนสมอง

The system in question is called the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, or HPA axis, named for the three structures that pass a signal down a chain: the hypothalamus at the base of the brain, the pituitary gland just beneath it, and the adrenal glands that sit atop the kidneys. Under threat, the hypothalamus signals the pituitary, the pituitary signals the adrenals, and the adrenals release cortisol, a hormone that mobilizes energy, sharpens attention, and suppresses functions the body can temporarily do without, such as digestion and long-term tissue repair. In a healthy system this cascade also carries its own brake: rising cortisol feeds back on the hypothalamus and pituitary and tells them to stand down, so the alarm shuts itself off once the threat has passed. Carmine Pariante and Stafford Lightman, at King's College London and the University of Bristol, reviewed four decades of research on what happens to this circuit in major depression and reported one of the field's most consistent findings: the HPA axis in depressed patients runs hot. Cortisol is elevated in saliva, blood, and urine. The pituitary and adrenal glands themselves are measurably enlarged, as though built up from overuse. And the feedback brake — the mechanism that is supposed to switch the alarm off — does not engage properly.

ระบบที่วานี้เรียกว่า แกนไฮโปทาลามัส-พิทูอิทารี-อะดรีนัล (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) หรือแกน HPA ตั้งชื่อตามโครงสร้างสามส่วนที่ส่งสัญญาณต่อกันเป็นทอด ๆ ได้แก่ ไฮโปทาลามัสที่ฐานสมอง ต่อมพิทูอิทารีที่อยู่ใต้ลงไป และต่อมหมวกไตที่อยู่เหนือไต เมื่อเผชิญภัยคุกคาม ไฮโปทาลามัสจะส่งสัญญาณไปยังต่อมพิทูอิทารี ต่อมพิทูอิทารีส่งต่อไปยังต่อมหมวกไต แล้วต่อมหมวกไตก็หลั่งคอร์ติซอลออกมา ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ระดมพลังงาน เพิ่มความตื่นตัว และกดการทำงานของระบบที่ร่างกายพอจะขาดได้ชั่วคราว เช่น การย่อยอาหารและการซ่อมแซมเนื้อเยื่อระยะยาว ในระบบที่ทำงานปกติ ปฏิกริยาต่อเรื่องนี้มีเบรกในตัวเองด้วย นั่นคือเมื่อคอร์ติซอลสูงขึ้น มันจะย้อนกลับไปบอกไฮโปทาลามัสและต่อมพิทูอิทารีให้หยุดทำงาน สัญญาณเตือนจึงดับไปเองเมื่อภัยคุกคามผ่านพ้น Carmine Pariante และ Stafford Lightman จาก King's College London และ University of Bristol ทบทวนงานวิจัยตลอดสี่ทศวรรษเรื่องสิ่งที่เกิดขึ้นกับวงจรนี้ในโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ และรายงานหนึ่งในข้อค้นพบที่แน่นอนที่สุดของสาขานี้ นั่นคือแกน HPA ในผู้ป่วยซึมเศร้าทำงานร้อนแรงเกินไป คอร์ติซอลสูงขึ้นทั้งในน้ำลาย

เลือด และปัสสาวะ ต่อมพิทูอิทารีและต่อมหมวกไตเองก็มีขนาดใหญ่ขึ้นอย่างวัดผลได้
ราวกับขยายตัวจากการถูกใช้งานหนักเกินไป และเบรกป้อนกลับ — กลไกที่ควรทำหน้าที่
ปิดสัญญาณเตือน — ก็ไม่ทำงานอย่างที่เราควรจะเป็น

What Pariante and Lightman's review makes clear, and what deserves to be said plainly rather than glossed over, is that the reproducibility of the finding and the explanation for it are two separate things. That cortisol runs high in depression is not seriously contested; it has shown up across forty years of studies using different methods on different populations. Why the feedback brake fails is the genuinely open question their review is built around. One candidate explanation they weigh is glucocorticoid receptor resistance — the idea that the cells meant to sense circulating cortisol and pass the "stand down" signal upstream become less responsive to it over time, so the brake pedal is being pressed but the car no longer slows. Other candidate pathways compete with that one. At the time of their 2008 review, the field had not settled which mechanism, or combination of mechanisms, was doing the work, and Pariante and Lightman organize their paper explicitly as a comparison of older, classical explanations against these newer candidates rather than a declaration that the matter is closed.

สิ่งที่งานทบทวนของ Pariante และ Lightman ทำให้เห็นชัดเจน และสมควรพูดตรง ๆ มากกว่าจะกลบเกลื่อนไว้ คือความสามารถในการทำซ้ำได้ของข้อค้นพบนี้ กับคำอธิบายว่าทำไมจึงเป็นเช่นนั้น เป็นคนละเรื่องกัน การที่คอร์ติซอลสูงขึ้นในภาวะซึมเศร้ามันไม่มีใครโต้แย้งจริงจัง เพราะปรากฏซ้ำแล้วซ้ำเล่าตลอดสี่สิบปีของงานวิจัยที่ใช้วิธีต่างกันในกลุ่มประชากรต่างกัน แต่คำถามที่ยังเปิดกว้างจริง ๆ ซึ่งเป็นแกนของงานทบทวนนี้คือทำไมเบรกป้อนกลับถึงล้มเหลว คำอธิบายหนึ่งที่ทั้งคู่ข่งน้ำหนักไว้คือภาวะดื้อต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid receptor resistance) แนวคิดที่ว่าเซลล์ซึ่งมีหน้าที่รับรู้คอร์ติซอลในกระแสเลือดและส่งสัญญาณ "หยุดได้แล้ว" ย้อนกลับไปในนั้น ตอบสนองต่อคอร์ติซอลน้อยลงเรื่อย ๆ เมื่อเวลาผ่านไป เหมือนเหยียบเบรกอยู่แต่รถกลับไม่ชะลอความเร็ว ยังมีเส้นทางอื่นที่เป็นไปได้อีกซึ่งแข่งกับคำอธิบายนี้ ในช่วงที่เขียนงานทบทวนปี 2008 วงการยังไม่ได้ข้อสรุปว่ากลไกใด หรือกลไกใดผสมกันบ้างที่เป็นตัวการ และ Pariante กับ Lightman ก็จัดวางบทความของตนอย่างชัดเจนให้เป็นการเทียบคำอธิบายคลาสสิกแบบเก่ากับผู้ที่ทำขิงหน้าใหม่เหล่านี้ ไม่ใช่การประกาศว่าเรื่องนี้ได้ข้อยุติแล้ว

One of the tissues sitting downstream of chronically high cortisol is the hippocampus, a seahorse-shaped structure buried in each temporal lobe that is central to forming new memories and, notably, carries an unusually dense concentration of receptors for cortisol itself — which makes it one of the brain regions most directly exposed to whatever cortisol is doing, in the same way a shoreline is exposed to a tide that inland ground never feels. Robert Sapolsky, at Stanford, spent much of his career tracing what sustained glucocorticoid exposure — glucocorticoid being the class of hormone cortisol belongs to — does to that structure, building on an earlier glucocorticoid cascade hypothesis he had proposed years before with Krey and McEwen, describing a feedback loop in which stress hormones damage the very brain tissue responsible for helping shut the stress response off, potentially making each subsequent stress response harder to end. In a 2000 review, published in Archives of General Psychiatry, Sapolsky pulled together evidence from three quite different conditions that share one thing in common: abnormally high glucocorticoid exposure. Cushing syndrome is a disease in which the body overproduces cortisol directly, unrelated to mood at all — a useful natural experiment, since whatever hippocampal change shows up there cannot be explained by depression itself. Recurrent major depression, per Pariante and Lightman's findings, runs an overactive HPA axis of its own. Post-traumatic stress disorder involves its own separate pattern of stress-hormone dysregulation, tied to a different triggering history entirely. Three conditions, three different origins, one shared exposure. In all three, independently, hippocampal volume comes out smaller on brain scans than in matched people without the condition.

เนื้อเยื่อหนึ่งที่อยู่ปลายทางของคอร์ติซอลระดับสูงเรื้อรังคือ ฮิปโปแคมปัส โครงสร้างรูปม้าน้ำที่ฝังอยู่ในสมองกลีบขมับแต่ละข้าง ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสร้างความทรงจำใหม่ และที่น่าสนใจคือมีตัวรับคอร์ติซอลอยู่หนาแน่นผิดปกติ ทำให้มันเป็นหนึ่งในบริเวณสมองที่เผชิญกับฤทธิ์ของคอร์ติซอลโดยตรงที่สุด ไม่ต่างจากแนวชายฝั่งที่ต้องรับกระแสน้ำขึ้นลงที่แผ่นดินตอนในไม่เคยสัมผัส Robert Sapolsky จาก Stanford ใช้เวลาส่วนใหญ่ในอาชีพนักวิจัยของเขาติดตามดูว่าการได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์ต่อเนื่องยาวนาน — กลูโคคอร์ติคอยด์คือกลุ่มฮอร์โมนที่คอร์ติซอลจัดอยู่ในนั้น — ส่งผลอย่างไรต่อ

โครงสร้างนี้ โดยต่อยอดจากสมมติฐาน glucocorticoid cascade ที่เขาเคยเสนอไว้หลายปีก่อนร่วมกับ Krey และ McEwen ซึ่งอธิบายวงจรป้อนกลับที่ฮอร์โมนความเครียดทำลายเนื้อเยื่อสมองส่วนที่ควรช่วยปิดการตอบสนองต่อความเครียด จนอาจทำให้การตอบสนองต่อความเครียดครั้งต่อ ๆ ไปยู่ติได้ยากขึ้นเรื่อย ๆ ในงานทบทวนปี 2000 ที่ตีพิมพ์ในวารสาร Archives of General Psychiatry Sapolsky รวบรวมหลักฐานจากสามภาวะที่แตกต่างกันโดยสิ้นเชิง แต่มีจุดร่วมเดียวกันคือการได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์สูงผิดปกติ กลุ่มอาการคุชชิง (Cushing syndrome) เป็นโรคที่ร่างกายผลิตคอร์ติซอลเกินขนาดโดยตรง ไม่เกี่ยวกับอารมณ์เลยแม้แต่น้อย — จึงเป็นการทดลองตามธรรมชาติที่มีประโยชน์มาก เพราะการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ของฮิโปแคมปัสที่พบในโรคนี้ไม่มีทางอธิบายได้ด้วยภาวะซึมเศร้า ส่วนภาวะซึมเศร้าแบบเมเจอร์ที่เป็นซ้ำ ตามข้อค้นพบของ Pariante และ Lightman ก็มีแกน HPA ที่ทำงานเกินปกติของตัวเองอยู่แล้ว ขณะที่โรคเครียดหลังเหตุการณ์สะเทือนขวัญ (PTSD) ก็มีรูปแบบความผิดปกติของฮอร์โมนความเครียดเป็นของตัวเอง ผูกกับประวัติการถูกกระตุ้นที่ต่างออกไปโดยสิ้นเชิง สามภาวะ สามจุดกำเนิดที่ต่างกัน แต่มีการได้รับฮอร์โมนร่วมกันหนึ่งอย่าง และทั้งสามภาวะนี้ ต่างก็แสดงปริมาตรฮิโปแคมปัสที่เล็กกว่าคนที่มีลักษณะใกล้เคียงกันแต่ไม่มีภาวะนั้นเมื่อดูจากภาพสแกนสมอง

A convergent pattern across three unrelated illnesses, all sharing the same hormonal exposure, is suggestive of a causal mechanism — glucocorticoid toxicity, damage accumulating in a vulnerable tissue under chronic hormonal load — but Sapolsky's own review is explicit that convergence across conditions is not proof of mechanism within any one of them. That caveat turns out to matter a great deal for how the next, more specific finding should be read.

รูปแบบที่บรรจบกันในสามโรคที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลย แต่ได้รับฮอร์โมนตัวเดียวกัน ชวนให้คิดถึงกลไกเชิงสาเหตุ — ความเป็นพิษของกลูโคคอร์ติคอยด์ที่สะสมความเสียหายในเนื้อเยื่อประสาทบางภายใต้ภาระฮอร์โมนเรื้อรัง — แต่ Sapolsky เองก็ระบุไว้อย่างชัดเจนในงานทบทวนของเขาว่า การที่รูปแบบบรรจบกันในหลายภาวะ ไม่ใช่บทพิสูจน์ว่ากลไกในแต่ละภาวะนั้นเป็นแบบเดียวกัน ข้อควรระวังนี้กลับมามีความสำคัญมากทีเดียวกับวิธีที่เราควรอ่านข้อค้นพบถัดไปซึ่งเจาะจงกว่านี้

Poul Videbech and Barbara Ravnkilde, at Aarhus University Hospital in Denmark, narrowed the question to unipolar depression specifically and ran a formal meta-analysis, pooling twelve MRI volumetric studies covering 351 depressed patients against 279 healthy controls, published in 2004. The pooled result was a real, statistically robust deficit: hippocampal volume averaged 8 percent smaller on the left side and 10 percent smaller on the right, with standardized effect sizes of -0.38 on the left and -0.32 on the right, both confidence intervals excluding zero. A further analysis within the same data found that the size of the deficit tracked the number of depressive episodes a patient had experienced — a statistically significant correlation on the right side ($r = -0.30$) — rather than tracking age or whether it was a first episode. People with more depressive episodes behind them had smaller hippocampi. People with bipolar disorder, examined across the same pool of studies, did not show the same pattern, which argues against a generic "any mood disorder" explanation and for something more specific to the recurring stress load of unipolar depression.

Poul Videbech และ Barbara Ravnkilde จาก Aarhus University Hospital ในเดนมาร์ก จำกัดคำถามให้แคบลงเฉพาะภาวะซึมเศร้าแบบขั้วเดียว (unipolar depression) และทำการวิเคราะห์ทอิกิมานอย่างเป็นทางการ โดยรวมงานศึกษาปริมาตรด้วย MRI 12 ชิ้น ครอบคลุมผู้ป่วยซึมเศร้า 351 คน เทียบกับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี 279 คน ตีพิมพ์ในปี 2004 ผลรวมที่ได้คือความบกพร่องที่เกิดขึ้นจริงและแข็งแกร่งทางสถิติ ปริมาตรฮิปโปแคมปัสเฉลี่ยเล็กลง 8 เปอร์เซ็นต์ทางซ้าย และ 10 เปอร์เซ็นต์ทางขวา ด้วยขนาดผลมาตรฐานที่ -0.38 ทางซ้ายและ -0.32 ทางขวา ซึ่งช่วงความเชื่อมั่นทั้งสองไม่รวมค่าศูนย์ไว้เลย การวิเคราะห์เพิ่มเติมในข้อมูลชุดเดียวกันพบว่าขนาดของความบกพร่องนี้แปรตามจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยเคยเป็นซึมเศร้ามาก่อน — เป็นความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติทางด้านขวา ($r = -0.30$) — มากกว่าจะแปรตามอายุหรือว่าเป็นครั้งแรกหรือไม่ คนที่เคยซึมเศร้ามาหลายครั้งมีฮิปโปแคมปัสเล็กกว่า ส่วนผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) ที่ตรวจสอบจากชุดงานศึกษาเดียวกัน กลับไม่แสดงรูปแบบเดียวกันนี้ ซึ่งขัดกับคำอธิบายกว้าง ๆ แบบ "ความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดไหนก็ได้" และสนับสนุนคำอธิบายที่เจาะจงกว่านั้น คือภาระความเครียดที่เกิดซ้ำแล้วซ้ำเล่าของภาวะซึมเศร้าแบบขั้วเดียวโดยเฉพาะ

What the Number Does Not Prove

สิ่งที่ตัวเลขไม่ได้พิสูจน์

That 8-to-10-percent figure needs one immediate qualification before it travels any further, because a later, more targeted meta-analysis found something that changes what it means. Restricting the analysis to first-episode depression — patients scanned at or near their first depressive episode, rather than the mixed recurrent samples in the Videbech and Ravnkilde pool — a 2012 meta-analysis associated with King's College London found a much smaller deficit: roughly 4.0 percent on the left and 4.5 percent on the right, about half the magnitude reported for recurrent depression. Read next to each other, the two findings are not in conflict; they are compatible with an illness that accumulates its physical cost with each recurrence rather than one that starts with a fixed, pre-existing volume loss. The headline 8-to-10-percent number is not a fixed property of "having depression." It is closer to a running total.

ตัวเลข 8 ถึง 10 เปอร์เซ็นต์นี้ต้องการคำอธิบายเพิ่มเติมที่ก่อนจะถูกนำไปใช้ต่อ เพราะงานวิเคราะห์ห่อภิมานในภายหลังที่เจาะจงกว่าเดิมพบสิ่งที่เปลี่ยนความหมายของมัน เมื่อจำกัดการวิเคราะห์ไว้เฉพาะภาวะซึมเศร้าครั้งแรก — ผู้ป่วยที่ถูกสแกนในช่วงหรือใกล้กับอาการซึมเศร้าครั้งแรกของตน แทนที่จะเป็นกลุ่มตัวอย่างแบบผสมที่เป็นซ้ำแล้วซ้ำเล่าอย่างในกลุ่มของ Videbech และ Ravnkilde — งานวิเคราะห์ห่อภิมานปี 2012 ที่เชื่อมโยงกับ King's College London พบความบกพร่องที่เล็กกว่ามาก อยู่ที่ราว 4.0 เปอร์เซ็นต์ทางซ้ายและ 4.5 เปอร์เซ็นต์ทางขวา คือประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดที่รายงานไว้ในภาวะซึมเศร้าที่เป็นซ้ำ เมื่อวางสองผลนี้ไว้เทียบกัน จะเห็นว่าไม่ได้ขัดแย้งกันเลย แต่สอดคล้องกับภาพของโรคที่สะสมต้นทุนทางกายภาพขึ้นทุกครั้งที่กลับมาเป็นซ้ำ มากกว่าจะเป็นโรคที่เริ่มต้นด้วยการสูญเสียปริมาตรคงที่ตั้งแต่แรก ตัวเลขพาดหัว 8 ถึง 10 เปอร์เซ็นต์จึงไม่ใช่คุณสมบัติตายตัวของ "การเป็นโรคซึมเศร้า" แต่ใกล้เคียงกับยอดสะสมที่เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ มากกว่า

The largest caveat in this chapter is not about magnitude, though, but about direction, and both of the primary sources say so themselves, in their own words, rather than leaving it to later commentary. Videbech and Ravnkilde pose the open question directly: does the depression cause the hippocampus to shrink, or does having a smaller hippocampus to begin with make a person more vulnerable to becoming depressed? A cross-sectional MRI study — one that measures a group of people at a single point in time — cannot distinguish between those two stories. A smaller hippocampus measured in a depressed adult could be the scar of the illness, or it could be a preexisting vulnerability that the illness later exploited, or some mixture of both operating on different people. Sapolsky's earlier review frames the same limit around Cushing syndrome and PTSD: association across conditions sharing a hormonal exposure is not the same evidence as watching one structure change over time inside one person. Both sets of authors call, explicitly, for longitudinal studies — the kind that scan the same people repeatedly, before and after illness onset, rather than comparing two different groups once — as the only design capable of settling which direction the arrow runs.

ทว่าข้อควรระวังที่ใหญ่ที่สุดในบทนี้ไม่ใช่เรื่องขนาด แต่เป็นเรื่องทิศทาง และแหล่งข้อมูลหลักทั้งสองชิ้นก็พูดเรื่องนี้ด้วยตัวเอง ไม่ได้ปล่อยให้เป็นที่ของคำวิจารณ์ในภายหลัง Videbech และ Ravnkilde ตั้งคำถามปลายเปิดไว้ตรง ๆ ว่า ภาวะซึมเศร้าเป็นตัวทำให้ฮิปโปแคมปัสหดตัวลง หรือการมีฮิปโปแคมปัสเล็กลงก่อนแล้วต่างหากที่ทำให้คนคนหนึ่งเสี่ยงต่อการเป็นซึมเศร้ามากขึ้น การศึกษา MRI แบบตัดขวาง — ที่วัดคนกลุ่มหนึ่ง ณ จุดเวลาเดียว — ไม่สามารถแยกสองคำอธิบายนี้ออกจากกันได้ ฮิปโปแคมปัสที่เล็กกว่าซึ่งวัดได้ในผู้ใหญ่ที่ซึมเศร้าอาจเป็นรอยแผลจากตัวโรค หรืออาจเป็นความเปราะบางที่มีอยู่ก่อนแล้วซึ่งโรคเข้ามาใช้ประโยชน์ในภายหลัง หรืออาจเป็นทั้งสองอย่างผสมกันไป ในแต่ละคนก็ได้ งานทบทวนก่อนหน้าของ Sapolsky ก็วางข้อจำกัดแบบเดียวกันนี้ไว้รอบกลุ่มอาการคู่ชงกับ PTSD เช่นกัน นั่นคือ ความสัมพันธ์ระหว่างหลายภาวะที่ได้รับฮอร์โมนร่วมกัน ไม่ใช่หลักฐานแบบเดียวกับการเฝ้าดูโครงสร้างหนึ่งเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาในตัวคนคนเดียว ผู้เขียนทั้งสองชุดต่างเรียกร้องอย่างชัดเจนให้มีการศึกษาระยะยาว (longitudinal) — แบบที่สแกนคนกลุ่มเดิมซ้ำ ๆ ทั้งก่อนและหลังเริ่มป่วย แทนที่จะ

เทียบสองกลุ่มที่ต่างกันเพียงครั้งเดียว — เพราะเป็นรูปแบบการศึกษาเดียวที่จะชี้ได้ว่า ลูกศรแห่งเหตุผลนั้นชี้ไปทางไหนกันแน่

That is the honest state of the evidence, and it resists the tidy version of the story. The stress-alarm system in depression does appear to run without its brake, measurably, on cortisol assays taken from thousands of patients over four decades. Brain tissue in a region saturated with cortisol receptors does come out smaller on the scans of people who have lived through more depressive episodes. What the data cannot yet show is whether the alarm wears down the house, or whether some houses were built with a lower tolerance for the alarm going off in the first place. Both possibilities remain open, side by side, in the same set of numbers.

นั่นคือสถานะที่แท้จริงของหลักฐานเท่าที่มีอยู่ และมันขัดกับเวอร์ชันที่เรียบร้อยสวยงามของเรื่องเล่านี้ ระบบสัญญาณเตือนความเครียดในภาวะซึมเศร้าดูเหมือนจะทำงานโดยไร้เบรกจริง ๆ วัตถุประสงค์จากการตรวจคอร์ติซอลของผู้ป่วยหลายพันคนตลอดสี่ทศวรรษ เนื้อเยื่อสมองในบริเวณที่มีตัวรับคอร์ติซอลหนาแน่นก็เล็กลงจริงในภาพสแกนของคนที่ผ่านมาภาวะซึมเศร้ามาหลายครั้ง แต่สิ่งที่ข้อมูลยังพิสูจน์ไม่ได้คือ สัญญาณเตือนนั้นเป็นตัวกักร่อนบ้านลงเรื่อย ๆ หรือว่าบ้านบางหลังถูกสร้างมาให้ทนต่อการดังของสัญญาณเตือนได้น้อยกว่าตั้งแต่แรกอยู่แล้ว ความเป็นไปได้ทั้งสองทางยังคงเปิดกว้างอยู่เคียงข้างกันในตัวเลขชุดเดียวกันนี้

Overtaken if: a longitudinal MRI study — scanning the same individuals before and after a first depressive episode — finds hippocampal volume unchanged by the episode, indicating the smaller volume seen cross-sectionally was present beforehand rather than caused by the illness.

พลิกกลับได้หาก: งานศึกษา MRI ระยะยาว — ที่สแกนคนกลุ่มเดิมทั้งก่อนและหลังภาวะซึมเศร้าครั้งแรก — พบว่าปริมาตรฮิปโปแคมปัสไม่เปลี่ยนแปลงจากอาการนั้นเลย ซึ่งจะบ่งชี้ว่าปริมาตรที่เล็กกว่าซึ่งพบในการศึกษาแบบตัดขวางนั้นมีอยู่ก่อนแล้ว ไม่ได้เกิดจากตัวโรค

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2008** · Pariante CM, Lightman SL, "The HPA axis in major depression: classical theories and new developments" — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18675469/>) - **2000** · Sapolsky RM, "Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders" — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015810/>) - **2004** · Videbech P, Ravnkilde B, "Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies" — [American Journal of Psychiatry](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.161.11.1957>) - **2012** · "Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies" — [King's College London / ScienceDirect](<https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/hippocampal-atrophy-in-first-episode-depression-a-meta-analysis-o/>)

- **2008** · Pariante CM, Lightman SL, "The HPA axis in major depression: classical theories and new developments" — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18675469/>) - **2000** · Sapolsky RM, "Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders" — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015810/>) - **2004** · Videbech P, Ravnkilde B, "Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies" — [American Journal of Psychiatry](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.161.11.1957>) - **2012** · "Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies" — [King's College London / ScienceDirect](<https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/hippocampal-atrophy-in-first-episode-depression-a-meta-analysis-o/>)

The Architecture of Resilience

สถาปัตยกรรมแห่งความยืดหยุ่น

A tree loses its smaller branches first. Under drought or cold, it does not choose which limbs to sacrifice; the outermost, most delicate growth simply stops getting enough water and sugar to sustain itself, and it withers. The trunk survives. The main boughs survive. But the fine lattice of twigs that once caught the most sunlight is gone, and the tree that remains is a smaller, thinner version of what it was, still alive, still recognizable, but with less surface area for catching light.

ต้นไม้จะสลัดกิ่งเล็กๆ ทิ้งก่อนเป็นอันดับแรก เมื่อเผชิญความแห้งแล้งหรือความหนาวเย็น ต้นไม้ไม่ได้เลือกเองว่าจะสลัดกิ่งไหน แต่ส่วนที่แตกใหม่สุดและบอบบางที่สุดจะเป็นส่วนแรกที่ขาดน้ำและน้ำตาลจนหล่อเลี้ยงตัวเองไม่ไหว แล้วก็เหี่ยวแห้งไปเอง ลำต้นยังยืนอยู่ได้ กิ่งใหญ่ก็ยังอยู่ แต่ร่างแหกิ่งก้านละเอียดที่เคยรับแสงแดดไว้มากที่สุดนั้นหายไป แล้ว ต้นไม้ที่เหลืออยู่จึงเป็นเพียงร่างที่เล็กและบางกว่าเดิม ยังมีชีวิตอยู่ ยังพอจำได้ว่าเป็นต้นเดียวกัน เพียงแต่เหลือพื้นที่ผิวสำหรับรับแสงน้อยกว่าเดิมมาก

Something structurally similar happens inside a brain under chronic stress, and the discovery of it has quietly overturned one of the most familiar public stories about depression.

สิ่งที่คล้ายกันในเชิงโครงสร้างเกิดขึ้นภายในสมองที่ตกอยู่ภายใต้ความเครียดเรื้อรัง และการค้นพบนี้ได้พลิกคว่ำเรื่องเล่าสาธารณะที่คนคุ้นเคยที่สุดเรื่องหนึ่งเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้าไปอย่างเงียบๆ

For decades, the popular account of depression was chemical: a shortage of serotonin, a "chemical imbalance" to be topped back up with medication, the way a low tire gets air. That story is now under serious strain. A 2022 systematic review led by Joanna Moncrieff at University College London examined six separate lines of evidence — serotonin and its breakdown product in blood and spinal fluid, the activity and density of serotonin receptors and transporters, studies that depleted tryptophan (the raw material for serotonin) to see if mood collapsed, and genetic studies of the serotonin transporter gene. Across all six, the review found no consistent evidence that depression is caused by lowered serotonin activity or concentration. The paper was downloaded more than a million times and covered widely in the press. It was also, predictably, contested: other researchers, in formal replies published the following year in the journal *Molecular Psychiatry*, argued that the low-serotonin idea was never really psychiatry's working theory to begin with, and that the review's methods overreached. The dispute is real and ongoing. What is not seriously disputed is that the low-serotonin story, whatever its scientific status, is no longer where the field's most active researchers are looking for the mechanism of depression.

ตลอดหลายทศวรรษที่ผ่านมา คำอธิบายยอดนิยมเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้าเป็นเรื่องของสารเคมี: การขาดเซโรโทนิน หรือ "ความไม่สมดุลของสารเคมี" ที่ต้องเติมกลับเข้าไปด้วยยาเหมือนเติมลมยางที่พอง แต่ทุกวันนี้เรื่องเล่านี้กำลังสั่นคลอนอย่างหนัก งานทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปี 2022 ที่นำโดย Joanna Moncrieff จาก University College London ได้ตรวจสอบหลักฐานหกสายที่แยกจากกัน ได้แก่ เซโรโทนินและผลผลิตจากการสลายตัวของมันในเลือดและน้ำไขสันหลัง กิจกรรมและความหนาแน่นของตัวรับและตัวขนส่งเซโรโทนิน การศึกษาที่ลดทริปโตเฟน (วัตถุดิบตั้งต้นของเซโรโทนิน) ลงเพื่อดูว่าอารมณ์จะทรุดตัวหรือไม่ และการศึกษาทางพันธุกรรมของยีนตัวขนส่งเซโรโทนิน ทั้งหกสายของหลักฐานนี้ไม่พบความสอดคล้องใดๆ ที่ยืนยันว่าภาวะซึมเศร้าเกิดจากกิจกรรมหรือความเข้มข้นของเซโรโทนินที่ลดลง งานวิจัยชิ้นนี้ถูกดาวน์โหลดกว่าหนึ่งล้านครั้งและได้รับการนำเสนออย่างกว้างขวางในสื่อ และก็เกิดการโต้แย้งตามที่คาดไว้ นักวิจัยกลุ่มอื่นตอบโต้อย่างเป็นทางการในวารสาร *Molecular Psychiatry* ปีถัดมาว่า แนวคิดเรื่องเซโรโทนินต่ำไม่เคยเป็นทฤษฎีหลักของวงการจิตเวชศาสตร์มาตั้งแต่ต้นอยู่

แล้ว และวิธีการของงานทบทวนนี้สรุปเกินกว่าหลักฐานที่มี ข้อโต้แย้งนี้เป็นเรื่องจริงและยังดำเนินต่อไป แต่สิ่งที่ไม่มีใครโต้แย้งอย่างจริงจังก็คือ ไม่ว่าเรื่องเซโรโตนินต่ำจะมีสถานะทางวิทยาศาสตร์อย่างไร มันก็ไม่ใช่จุดที่นักวิจัยแนวหน้าของวงการกำลังมองหา กลไกของภาวะซึมเศร้าอีกต่อไปแล้ว

Where they are looking instead is at the physical shape of neurons — the branches, not the chemical bath the branches sit in.

สิ่งที่พวกเขามองหาแทนคือรูปทรงทางกายภาพของเซลล์ประสาท คือกิ่งก้านเอง ไม่ใช่ น้ำเคมีที่กิ่งก้านเหล่านั้นแช่อยู่

A neuron is not a smooth wire. It grows a tangle of thin extensions called dendrites, and along those dendrites it grows tiny nubs called spines — this is where one neuron receives a signal from another, the actual point of contact, the synapse. More spines means more connections means a denser, richer web of communication between brain regions. Fewer spines means a thinner web. In 2005, a researcher named John Radley and colleagues subjected rats to repeated restraint stress — a standard, humane laboratory model of chronic psychological stress — and then examined the neurons in a brain region called the medial prefrontal cortex, an area heavily involved in mood regulation and decision-making. The stressed rats' neurons had lost 16 percent of their apical dendritic spine density and 20 percent of their total apical dendritic length, compared to unstressed controls. The branches had thinned. The twigs were gone.

เซลล์ประสาทไม่ใช่เส้นลวดเรียบๆ เส้นหนึ่ง แต่มันแตกกิ่งก้านบางๆ พันกันยุ่งเหยิงที่เรียกว่าเดนไดรต์ และตามแนวเดนไดรต์เหล่านั้นก็มีปุ่มเล็กๆ งอกออกมาเรียกว่าสไปน์ ซึ่งเป็นจุดที่เซลล์ประสาทเซลล์หนึ่งรับสัญญาณจากอีกเซลล์หนึ่ง เป็นจุดสัมผัสจริงๆ หรือที่เรียกว่าไซแนปส์ ยังมีสไปน์มากก็ยังมีจุดเชื่อมต่อมาก และยังทำให้เครือข่ายการสื่อสารระหว่างส่วนต่างๆ ของสมองหนาแน่นและอุดมสมบูรณ์ขึ้น สไปน์ยังน้อยเครือข่ายก็ยิ่งบาง ในปี 2005 นักวิจัยชื่อ John Radley และคณะ ได้ทดลองให้หนูเผชิญความเครียดจากการถูกจำกัดการเคลื่อนไหวซ้ำๆ ซึ่งเป็นแบบจำลองมาตรฐานและมีจริยธรรมสำหรับความเครียดทางจิตใจเรื้อรังในห้องทดลอง จากนั้นจึงตรวจดูเซลล์ประสาทในสมองส่วนที่เรียกว่าเปลือกสมองส่วนหน้าตรงกลาง (medial prefrontal cortex) ซึ่งเป็นบริเวณสำคัญในการควบคุมอารมณ์และการตัดสินใจ ผลปรากฏว่าเซลล์ประสาทของหนูกลุ่มที่เครียดสูญเสียความหนาแน่นของสไปน์บนเดนไดรต์ส่วนยอดไป 16 เปอร์เซ็นต์ และสูญเสียความยาวรวมของเดนไดรต์ส่วนยอดไป 20 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่ไม่เครียด กิ่งก้านบางลง กิ่งก้านเล็กๆ หายไป

This was not an isolated finding. It sits inside a much larger body of work associated with Ronald Duman at Yale, one of the primary architects of what is now called the neuroplasticity, or synaptic, hypothesis of depression. The core claim is a reframing: depression is not fundamentally a deficiency of a single chemical messenger, but a structural loss of connectivity — literally fewer physical links between neurons, concentrated in the prefrontal cortex and the hippocampus, the brain's memory-and-context hub. The same stress that shrinks the tree's canopy shrinks the neuron's branch structure. And the same treatments that help depression — chronic antidepressant use, in the animal studies — measurably reverse it, restoring dendritic length and spine density in these regions.

นี่ไม่ใช่ข้อค้นพบที่โดดเดี่ยว แต่เป็นส่วนหนึ่งขององค์ความรู้ก้อนใหญ่กว่านั้นมาก ซึ่งเกี่ยวข้องกับ Ronald Duman แห่ง Yale หนึ่งในสถาปนิกคนสำคัญของสิ่งที่ปัจจุบันเรียกว่าสมมติฐานความยืดหยุ่นของระบบประสาท หรือสมมติฐานไซแนปส์ของภาวะซึมเศร้า ข้อเสนอหลักคือการปรับรอบความคิดใหม่ทั้งหมด นั่นคือภาวะซึมเศร้าไม่ได้เกิดจากการขาดสารสื่อประสาทตัวใดตัวหนึ่งเป็นพื้นฐาน แต่เกิดจากการสูญเสียโครงสร้างของการเชื่อมต่อ กล่าวคือมีจุดเชื่อมต่อทางกายภาพระหว่างเซลล์ประสาทลดลงจริงๆ โดยกระจุกตัวอยู่ในเปลือกสมองส่วนหน้าและฮิปโปแคมปัส ซึ่งเป็นศูนย์กลางด้านความจำและบริบทของสมอง ความเครียดชนิดเดียวกับที่ทำให้เรื้อนยอดของต้นไม้หดเล็กลง ก็ทำให้โครงสร้างกิ่งก้านของเซลล์ประสาทหดตัวลงเช่นกัน และการรักษาแบบเดียวกับที่ช่วยบรรเทาภาวะซึมเศร้าได้ นั่นคือการใช้ยาต้านเศร้าต่อเนื่องในงานศึกษาสัตว์ทดลองก็สามารถย้อนกระบวนการนี้กลับได้อย่างวัดผลได้จริง โดยฟื้นฟูทั้งความยาวของเดนไดรต์และความหนาแน่นของสไปนในบริเวณเหล่านี้

The causal direction is not just correlational speculation. A 2019 study led by Conor Liston at Weill Cornell, working with Duman as a senior collaborator across a multi-institution collaboration spanning Weill Cornell, Stanford, and the University of Tokyo, gave the connectivity story its most direct test yet. Mice exposed to three weeks of a stress hormone lost dendritic spines throughout several prefrontal subregions, exactly as the structural model predicted. When those same mice were later treated and their new spine growth was tracked, the new connections proved to be the thing standing between recovery and relapse — a mechanism explored more fully in the next chapter, where the timing of that regrowth turns out to matter as much as its existence.

ทิศทางของความเป็นเหตุเป็นผลนี้ไม่ใช่แค่การคาดเดาจากค่าสหสัมพันธ์ งานวิจัยในปี 2019 ที่นำโดย Conor Liston แห่ง Weill Cornell ร่วมกับ Duman ในฐานะนักวิจัยอาวุโสร่วม ภายใต้ความร่วมมือข้ามสถาบันระหว่าง Weill Cornell, Stanford และ มหาวิทยาลัยโตเกียว ได้ทดสอบเรื่องราวการเชื่อมต่อนี้โดยตรงไปตรงมาที่สุดเท่าที่เคยมีมา หนูที่ได้รับฮอร์โมนความเครียดต่อเนื่องสามสัปดาห์สูญเสียไปบนเดนไดรต์ทั่วทั้งเปลือกสมองส่วนหน้าหลายบริเวณย่อย ตรงตามทีแบบจำลองเชิงโครงสร้างทำนายไว้ทุกประการ เมื่อหนูกลุ่มเดียวกันนี้ได้รับการรักษาในภายหลังและถูกติดตามการงอกของสไปน์ใหม่ กลับพบว่าจุดเชื่อมต่อใหม่ที่เกิดขึ้นนี้เองคือปัจจัยชี้ขาดระหว่างการฟื้นตัวกับการกลับมาป่วยซ้ำ ซึ่งเป็นกลไกที่บดบังไปจะอธิบายอย่างละเอียดยิ่งขึ้น โดยพบว่าจังหวะเวลาของการงอกใหม่นั้นสำคัญไม่แพ้การมีอยู่ของมันเลย

There is a molecular signal that appears to drive this shrinkage and its reversal, and it goes by an unglamorous acronym: BDNF, brain-derived neurotrophic factor. Think of it as a kind of fertilizer for neurons — a protein that encourages dendrites to grow, spines to form, and existing connections to survive rather than be pruned away. Across a large and consistent body of rodent research going back to the 1990s, chronic stress lowers BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex, and chronic antidepressant treatment raises it back up. This finding is not seriously disputed at the level of brain tissue in animals; the falling and rising of BDNF tracks the shrinking and regrowing of the dendrites almost like a dial and a gauge wired to the same circuit.

มีสัญญาณระดับโมเลกุลตัวหนึ่งที่ดูเหมือนจะเป็นตัวขับเคลื่อนทั้งการหดตัวนี้และการฟื้นกลับ โดยมีชื่อย่อที่ฟังดูไม่หวือฮาเลยว่า BDNF หรือโปรตีนบำรุงประสาทที่มาจากสมอง ลองนึกภาพว่ามันเป็นปุ๋ยชนิดหนึ่งสำหรับเซลล์ประสาท เป็นโปรตีนที่กระตุ้นให้เดนไดรต์เติบโต สไปน์ก่อตัวขึ้น และจุดเชื่อมต่อที่มีอยู่เดิมอยู่รอดต่อไปแทนที่จะถูกตัดทิ้ง จากงานวิจัยในสัตว์ฟันแทะจำนวนมากที่ให้ผลตรงกันย้อนไปถึงทศวรรษ 1990 พบว่าความเครียดเรื้อรังทำให้ระดับ BDNF ในฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมองส่วนหน้าลดลง ส่วนการรักษาด้วยยาต้านเศร้าอย่างต่อเนื่องจะดึงระดับนั้นกลับขึ้นมาใหม่ ข้อค้นพบนี้แทบไม่มีข้อโต้แย้งเลยในระดับเนื้อเยื่อสมองของสัตว์ทดลอง การลดลงและเพิ่มขึ้นของ BDNF สอดคล้องกับการหดตัวและงอกใหม่ของเดนไดรต์ราวกับเป็นเข็มหน้าปัดกับมาตรวัดที่ต่อสายเข้าวงจรเดียวกัน

The honest limit of the evidence

ข้อจำกัดของหลักฐานที่ต้องพูดตรงๆ

Here is where the story has to slow down and be exact, because the neat animal picture does not translate cleanly into a claim about the living human brain — and a serious account of the science has to say so plainly, in the same breath as the promise.

ถึงจุดนี้เรื่องราวต้องชะลอลงและพูดให้ชัดเจนแม่นยำ เพราะภาพที่เรียบร้อยสวยงามในสัตว์ทดลองนั้นไม่อาจแปลตรงไปสู่อุปสรรคเกี่ยวกับสมองมนุษย์ที่มีชีวิตได้อย่างง่ายดาย และการนำเสนอวิทยาศาสตร์อย่างจริงจังก็ต้องกล้าพูดเรื่องนี้โดยตรงไปตรงมา ในลมหายใจเดียวกันกับที่พูดถึงความหวัง

No one can safely open a living human skull and count dendritic spines. Everything known about spine loss and BDNF depletion inside an actual human brain, during an actual episode of depression, is inferred — from brain imaging, from postmortem tissue studies of people who died with a history of depression, and from one imperfect proxy: BDNF measured in blood.

ไม่มีใครสามารถเปิดกะโหลกศีรษะของมนุษย์ที่มีชีวิตออกมานับสไปนบนเดนไดรต์ได้อย่างปลอดภัย ทุกสิ่งที่เรารู้เกี่ยวกับการสูญเสียสไปนและการลดลงของ BDNF ภายในสมองมนุษย์จริงๆ ระหว่างที่กำลังเป็นโรคซึมเศร้าอยู่นั้น ล้วนเป็นการอนุมานทั้งสิ้น ไม่ว่าจะจากภาพถ่ายสมอง จากการศึกษาเนื้อเยื่อหลังการเสียชีวิตของผู้ที่มีประวัติเป็นโรคซึมเศร้า และจากตัวแทนที่ไม่สมบูรณ์แบบอีกอย่างหนึ่ง คือการวัดระดับ BDNF ในเลือด

Blood BDNF is not the same substance, in the same place, doing the same job, as BDNF inside hippocampal tissue. It is a stand-in, and by 2022 several independent teams had tried to find out how good a stand-in it is. The results were not encouraging. A 2022 meta-analysis by Tiwari and colleagues did find that peripheral, blood-measured BDNF was significantly lower in depressed patients than in controls — but with substantial inconsistency from one study to the next, the kind of noise that makes a single number hard to trust. A separate 2022 systematic review looking specifically at treatment-resistant depression found that blood BDNF levels did rise significantly with treatment overall, but that rise showed no association with whether a patient's depressive symptoms actually improved. Stranger still, the same review found that non-invasive brain stimulation — a treatment with real clinical benefit — did not raise peripheral BDNF at all. The blood signal and the clinical outcome were moving independently of each other, like two dials that looked connected but were not.

BDNF ในเลือดไม่ใช่สารตัวเดียวกัน ไม่ได้อยู่ในตำแหน่งเดียวกัน และไม่ได้ทำหน้าที่เดียวกันกับ BDNF ที่อยู่ในเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัส มันเป็นเพียงตัวแทนเท่านั้น และภายในปี 2022 ทีมวิจัยอิสระหลายทีมก็พยายามหาคำตอบว่าตัวแทนนี้ใช้ได้แค่ไหน ผลลัพธ์ที่ได้กลับไม่ค่อยน่าพอใจ งานวิเคราะห์อภิมานปี 2022 ของ Tiwari และคณะ พบว่าระดับ BDNF ในเลือดส่วนปลายของผู้ป่วยซึมเศร้าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญจริง แต่ก็มีความไม่สอดคล้องกันอย่างมากระหว่างการศึกษาระดับสูง เป็นสัญญาณรบกวนแบบที่ทำให้ตัวเลขตัวเดียวไม่น่าไว้วางใจนัก งานทบทวนอย่างเป็นระบบอีกชิ้นในปี 2022 ที่มุ่งศึกษาภาวะซึมเศร้าที่ติดต่อการรักษาโดยเฉพาะ พบว่าระดับ BDNF ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อได้รับการรักษาโดยรวม แต่การเพิ่มขึ้นนั้นกลับไม่สัมพันธ์กับว่าอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยดีขึ้นจริงหรือไม่ ที่แปลกยิ่งกว่านั้นคือ งานทบทวนชิ้นเดียวกัน พบว่าการกระตุ้นสมองแบบไม่รุกล้ำ ซึ่งเป็นการรักษาที่ให้ประโยชน์ทางคลินิกจริง กลับไม่ทำให้ BDNF ในเลือดส่วนปลายเพิ่มขึ้นเลยแม้แต่น้อย สัญญาณในเลือดกับผลลัพธ์ทางคลินิกจึงเคลื่อนไหวก่อนละทางอย่างเป็นอิสระต่อกัน รวากับหน้าปัดสองอันที่ดูเหมือนจะต่อถึงกันแต่ที่จริงแล้วไม่ได้ต่อกันเลย

This is not a minor footnote. It means that a blood test for BDNF, however tempting as a simple biological marker of depression or recovery, cannot currently do that job. The animal-tissue story — stress shrinks the branches, BDNF is the fertilizer, treatment restores both — remains the leading account because the mechanism is coherent, replicated across many labs, and consistent with what is separately known about the prefrontal cortex and hippocampus in mood regulation. But the bridge from a rat's brain tissue to a person's blood draw is narrower and shakier than it is sometimes made to sound.

นี่ไม่ใช่เชิงอรรถเล็กๆ น้อยๆ แต่หมายความว่า การตรวจเลือดหา BDNF แม้จะน่าดึงดูดใจ ในฐานะตัวบ่งชี้ทางชีวภาพอย่างง่ายสำหรับภาวะซึมเศร้าหรือการฟื้นตัว ก็ยังทำหน้าที่นั้นไม่ได้ในปัจจุบัน เรื่องเล่าจากเนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง ที่ว่าความเครียดทำให้กิ่งก้านหดตัว BDNF คือปุ๋ย และการรักษาช่วยฟื้นฟูทั้งสองอย่างนี้ ยังคงเป็นคำอธิบายหลักอยู่ เพราะกลไกดังกล่าวสอดคล้องในตัวเอง ทำซ้ำได้ในห้องทดลองหลายแห่ง และเข้ากันได้กับสิ่งที่รู้แยกต่างหากเกี่ยวกับบทบาทของเปลือกสมองส่วนหน้าและฮิปโปแคมปัสในการควบคุมอารมณ์ แต่สะพานที่เชื่อมจากเนื้อเยื่อสมองของหนูไปถึงการเจาะเลือดของคนนั้น แคบกว่าและสั่นคลอนกว่าที่มักถูกพูดถึงกันอยู่มาก

What makes this account matter, despite its incompleteness, is what it implies about depression's nature. A chemical-imbalance model suggests a substance is missing and needs replacing, like a nutrient deficiency. A structural-loss model suggests something closer to what happens to that tree in drought: a living system that has pulled back its own reach, thinned its own connections, in response to a sustained hostile environment — and, critically, a system whose branches can in principle grow back. The next two chapters follow two very different attempts to make that regrowth happen fast.

สิ่งที่ทำให้คำอธิบายนี้ยังคงมีความหมาย แม้จะยังไม่สมบูรณ์ ก็คือนัยที่มันสื่อถึงธรรมชาติของภาวะซึมเศร้าเอง แบบจำลองความไม่สมดุลทางเคมีบอกเป็นนัยว่ามีสารบางอย่างขาดหายไปและต้องเติมกลับเข้ามา เหมือนภาวะขาดสารอาหาร ส่วนแบบจำลองการสูญเสียเชิงโครงสร้างกลับบอกอะไรที่ใกล้เคียงกับสิ่งที่เกิดขึ้นกับต้นไม้ในหน้าแล้งมากกว่า นั่นคือระบบสิ่งมีชีวิตที่ดึงขอบเขตของตัวเองเข้ามา ทำให้การเชื่อมต่อของตัวเองบางลง เพื่อตอบสนองต่อสภาพแวดล้อมที่โหดร้ายอย่างต่อเนื่อง และที่สำคัญที่สุดคือ เป็นระบบที่กิ่งก้านของมันงอกกลับคืนมาได้ในหลักการ สองบทถัดไปจะตามรอยความพยายามสองแนวทางที่ต่างกันโดยสิ้นเชิง ในการเร่งให้การงอกใหม่นั้นเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว

Overtuned if: a well-powered study using a validated, tissue-correlated biomarker showed that peripheral BDNF changes reliably track both depression severity and antidepressant response across independent patient cohorts — closing the gap between the animal-tissue finding and a measurable human signal, and turning the current cautionary note into confirmed evidence.

พลิกกลับได้หาก: มีการศึกษาที่มีกำลังทางสถิติเพียงพอ ใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องและมีความสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อจริง แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของ BDNF ในเลือดส่วนปลายติดตามทั้งความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าและการตอบสนองต่อยาต้านเศร้าได้อย่างน่าเชื่อถือ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นอิสระต่อกันหลายกลุ่ม ซึ่งจะช่วยปิดช่องว่างระหว่างข้อค้นพบในเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองกับสัญญาณที่วัดได้จริงในมนุษย์ และเปลี่ยนข้อควรระวังในปัจจุบันนี้ให้กลายเป็นหลักฐานที่ได้รับการยืนยัน

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2005** · Radley JJ et al., "Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex" — [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901656/) - **2019** · Moda-Sava RN et al., "Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation," *Science* 364, eaat8078 — [Science](https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat8078) - **2020** · Colucci-D'Amato L et al., "Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer" — [Frontiers in Cellular Neuroscience](https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2020.00082/full) - **2022** · Tiwari D et al., "Association of peripheral manifestation of brain-derived neurotrophic factor with depression: A meta-analysis," *Brain and Behavior* — [Wiley/PMC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9226806/) - **2022** · "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a biomarker of treatment response in patients with Treatment Resistant Depression (TRD): A systematic review & meta-analysis" — [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36194941/) - **2022** · Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA, "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence," *Molecular Psychiatry* — [Nature](https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0)

- **2005** · Radley JJ และคณะ, "Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex" — [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901656/) - **2019** · Moda-Sava RN และคณะ, "Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation," *Science* 364, eaat8078 — [Science](https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat8078) - **2020** · Colucci-D'Amato L และคณะ, "Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer" — [Frontiers in Cellular Neuroscience](https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2020.00082/full) - **2022** · Tiwari D และคณะ, "Association of peripheral manifestation of brain-derived neurotrophic factor with depression: A meta-

analysis," Brain and Behavior — [Wiley/PMC](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9226806/>) - **2022** · "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a biomarker of treatment response in patients with Treatment Resistant Depression (TRD): A systematic review & meta-analysis" — [PubMed] (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36194941/>) - **2022** · Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA, "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence," Molecular Psychiatry — [Nature](<https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0>)

Rapid Restoration

การฟื้นฟูอย่างฉับพลัน

A suspension bridge with a handful of snapped cables does not collapse right away. It sags. Traffic slows. The whole structure still stands, technically functional, carrying less weight than it was built for, waiting either for repair or for the next cable to go. Standard antidepressants, on the available evidence, work like a slow repair crew: they arrive, and over four to six weeks they gradually re-tension what has slackened. Some patients cannot wait four to six weeks. Some do not have that runway left.

สะพานแขวนที่มีสายเคเบิลขาดไปสองสามเส้นจะไม่พังทลายลงในทันที มันจะแค่หย่อนตัวลง รถที่วิ่งผ่านจะช้าลง โครงสร้างทั้งหมดยังคงตั้งอยู่ได้ ยังใช้งานได้ในทางเทคนิค เพียงแต่รับน้ำหนักได้น้อยกว่าที่ออกแบบไว้ และรอคอยอยู่ระหว่างการซ่อมแซมกับการที่สายเส้นถัดไปจะขาดตามไป ยาด้านเศร้ามาตรฐาน เท่าที่หลักฐานที่มีอยู่บอกไว้ ทำงานเหมือนทีมช่างซ่อมที่เชื่องช้า พวกเขามาถึงแล้วค่อยๆ ดึงสายที่หย่อนให้ตึงขึ้นทีละน้อย ตลอดสี่ถึงหกสัปดาห์ ผู้ป่วยบางคนรอสี่ถึงหกสัปดาห์ไม่ไหว บางคนไม่เหลือเวลานั้นให้รออีกต่อไป

In 2000, a small team at Yale — John Krystal, Dennis Charney, Robert Berman and colleagues — tested whether a drug with no prior history as an antidepressant could shorten that timeline drastically. The drug was ketamine, long used in operating rooms as an anesthetic and, at much lower doses, studied here for its psychiatric effects. Nine depressed patients received a single low intravenous dose, 0.5 milligrams per kilogram of body weight, in a double-blind trial against placebo. On the 25-item Hamilton Depression Rating Scale, a standard measure of depressive symptoms, scores in the ketamine group fell by an average of 14 points within 72 hours; the placebo group showed no meaningful change. Half the ketamine patients met the threshold for a treatment response. Only one of eight on placebo did. It was a tiny study, nine people, explicitly framed by its own authors as a proof of concept rather than a confirmatory result — but it was the first placebo-controlled, double-blind demonstration that a drug acting on a completely different chemical system, glutamate, could lift depression, and lift it in days rather than weeks.

ในปี 2000 ทีมวิจัยขนาดเล็กที่ Yale ซึ่งประกอบด้วย John Krystal, Dennis Charney, Robert Berman และคณะ ได้ทดสอบว่ายาที่ไม่เคยมีประวัติเป็นยาต้านเศร้ามาก่อนเลย จะสามารถย่นระยะเวลาดังกล่าวลงได้อย่างมากหรือไม่ ยาตัวนั้นคือคีตามีน ซึ่งถูกใช้เป็นยาสลบในห้องผ่าตัดมานานแล้ว และในการศึกษานี้ถูกนำมาใช้ในขนาดที่ต่ำกว่ามากเพื่อดูผลทางจิตเวชโดยเฉพาะ ผู้ป่วยซึมเศร้าเก้าคนได้รับคีตามีนขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ในการทดลองแบบปกปิดสองทางเทียบกับยาหลอก เมื่อวัดด้วยแบบประเมิน Hamilton Depression Rating Scale ฉบับ 25 ข้อ ซึ่งเป็นมาตรวัดมาตรฐานของอาการซึมเศร้า คะแนนของกลุ่มที่ได้รับคีตามีนลดลงเฉลี่ย 14 คะแนนภายใน 72 ชั่วโมง ขณะที่กลุ่มยาหลอกไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญเลย ผู้ป่วยกลุ่มคีตามีนครึ่งหนึ่งผ่านเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ผ่านเกณฑ์เพียงหนึ่งในแปดคน นี่เป็นการศึกษาขนาดเล็กจิว มีผู้ป่วยเพียงเก้าคน และผู้เขียนเองก็ระบุไว้ตรงๆ ว่านี่เป็นเพียงการพิสูจน์แนวคิด ไม่ใช่ผลยืนยันที่แน่ชัด แต่มันคือการสาธิตครั้งแรกที่ทั้งควบคุมด้วยยาหลอกและปกปิดสองทาง ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบเคมีคนละระบบโดยสิ้นเชิงอย่างกลูตาเมต ก็สามารถบรรเทาภาวะซึมเศร้าได้ และบรรเทาได้ภายในไม่กี่วันแทนที่จะเป็นหลายสัปดาห์

The finding needed replication at larger scale and in a harder population, and it got both in 2006, when Carlos Zarate and colleagues at the National Institute of Mental Health ran a randomized, placebo-controlled crossover trial in eighteen patients with treatment-resistant major depression — people for whom conventional antidepressants had already failed. Each patient received both ketamine and placebo, on separate occasions, and was rated at multiple points from 40 minutes out to a full week. The effect was not subtle. At 24 hours, the statistical effect size was 1.46 — large by the standards of psychiatric trials, where an effect size around 0.3 is often considered clinically meaningful. Seventy-one percent of ketamine-treated patients met response criteria the day after infusion; 29 percent met full remission. This is the benchmark trial for the field, the one that established "hours, not weeks" as ketamine's defining clinical fact.

ข้อค้นพบนี้ต้องการการทดลองซ้ำในขนาดใหญ่ขึ้นและในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษายากขึ้น และมันก็ได้รับการทดลองซ้ำครบทั้งสองเงื่อนไขในปี 2006 เมื่อ Carlos Zarate และคณะที่ National Institute of Mental Health ทำการทดลองแบบสุ่มไขว้ควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วย 18 คนที่เป็นโรคซึมเศร้ารุนแรงชนิดที่ต้องการรักษา คือกลุ่มที่ยาต้านเศร้าทั่วไปใช้ไม่ได้ผลมาแล้ว ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับทั้งคีตามีนและยาหลอกคนละครั้งกัน แล้วถูกประเมินผลหลายจุดตั้งแต่นาทีที่ 40 ไปจนถึงครบหนึ่งสัปดาห์ ผลที่ได้ไม่ใช่เรื่องเล็กน้อยเลย ที่ชั่วโมงที่ 24 ขนาดผลทางสถิติอยู่ที่ 1.46 ซึ่งถือว่าใหญ่มากตามมาตรฐานการทดลองทางจิตเวช ที่ขนาดผลราว 0.3 ก็มักถูกนับว่ามีความหมายทางคลินิกแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มคีตามีนร้อยละ 71 ผ่านเกณฑ์การตอบสนองในวันถัดจากวันที่ได้รับยา และร้อยละ 29 หายจากอาการโดยสมบูรณ์ นี่คือการทดลองที่เป็นหมุดหมายของวงการ เป็นตัวที่ปองคำว่า "หลักชั่วโมง ไม่ใช่หลักสัปดาห์" ให้กลายเป็นข้อเท็จจริงทางคลินิกที่นิยามตัวตนของคีตามีน

It also established the field's defining problem, in the same data set. By one week, the effect size had fallen to 0.68. Only 35 percent of patients who had responded were still responding seven days later. Most of the people who got dramatically better within a day or two had relapsed by the end of the week. The 2006 trial is remembered for showing that ketamine works fast. It is equally a record of ketamine wearing off fast — a fact its own authors reported openly, not something uncovered later by critics.

แต่ในชุดข้อมูลเดียวกันนี้ก็เปิดเผยให้เห็นปัญหาที่นิยามตัวตนของวงการนี้ไปพร้อมกันด้วย เมื่อครบหนึ่งสัปดาห์ ขนาดผลลดฮวบลงเหลือ 0.68 มีผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อยาเพียงร้อยละ 35 เท่านั้นที่ยังคงตอบสนองอยู่เมื่อผ่านไปเจ็ดวัน คนส่วนใหญ่ที่อาการดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัดภายในหนึ่งหรือสองวันกลับมามีอาการซ้ำก่อนสิ้นสัปดาห์ การทดลองปี 2006 เป็นที่จดจำในฐานะหลักฐานว่าคีตามีนออกฤทธิ์เร็ว แต่มันก็เป็นบันทึกที่แสดงว่าฤทธิ์ของคีตามีนหมดไปเร็วพอๆ กันด้วย และนี่คือข้อเท็จจริงที่ผู้เขียนงานวิจัยรายงานไว้เอง อย่างเปิดเผย ไม่ใช่สิ่งที่ถูกนักวิจารณ์ชุดคู่พบในภายหลัง

A further concern with the early trials was that ketamine's placebo comparison was, in a sense, too easy. A saline injection produces no sensation at all, while ketamine produces a distinctive, hard-to-miss dissociative state — a feeling of detachment from one's body or surroundings. A patient does not need a doctor to tell them which arm of the trial they were in; a sizeable subjective experience tells them itself. In 2013, James Murrough and colleagues, running a two-site trial at Mount Sinai and Yale, tried to control for this by comparing ketamine against midazolam, a sedative that produces its own noticeable effects without the same antidepressant properties — an "active placebo" meant to at least partially disguise which drug a patient had received. Seventy-three patients were randomized, two to one, toward ketamine. On the primary measure, the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, the ketamine group scored 7.95 points lower than the midazolam group at 24 hours, and 64 percent of ketamine patients showed a response by that point. The effect held up even against a comparator designed to mimic some of ketamine's own side effects — reassuring, as far as it went.

ข้อกังวลอีกข้อหนึ่งเกี่ยวกับการทดลองยุคแรกคือ การเปรียบเทียบคีตามีนกับยาหลอกนั้นง่ายเกินไปในแง่หนึ่ง การฉีดยาเกลือไม่ก่อให้เกิดความรู้สึกใดๆ เลย ในขณะที่คีตามีนก่อให้เกิดภาวะแยกตัวจากความเป็นจริงที่ชัดเจนจนสังเกตได้ง่าย เป็นความรู้สึกหลุดลอยออกจากร่างกายหรือสิ่งแวดล้อมรอบตัว ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องให้แพทย์บอกด้วยซ้ำว่าตนอยู่ในกลุ่มไหนของการทดลอง เพราะประสบการณ์ส่วนตัวที่รุนแรงขนาดนั้นบอกคำตอบให้พวกเขาตัวเองอยู่แล้ว ในปี 2013 James Murrough และคณะ ซึ่งทำการทดลองในสองสถาบันคือ Mount Sinai และ Yale พยายามควบคุมปัจจัยนี้ด้วยการเปรียบเทียบคีตามีนกับมิดาโซแลม ยาแก้ปวดประสาทที่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่สังเกตได้ชัดเจนในตัวเองเช่นกัน แต่ไม่มีฤทธิ์ด้านเศร้าแบบเดียวกัน จึงทำหน้าที่เป็น "ยาหลอกที่มีฤทธิ์" (active placebo) ซึ่งอย่างน้อยก็ช่วยกลบเกลื่อนไม่ให้ผู้ป่วยรู้แน่ชัดว่าตนได้รับยาตัวไหน ผู้ป่วย 73 คนถูกสุ่มแบ่งกลุ่มในอัตราส่วนสองต่อหนึ่งไปทางกลุ่มคีตามีน เมื่อวัดผลด้วยตัวชี้วัดหลักคือ Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale กลุ่มคีตามีนมีคะแนนต่ำกว่ากลุ่มมิดาโซแลม 7.95 คะแนนที่ชั่วโมงที่ 24 และผู้ป่วยกลุ่มคีตามีนร้อยละ 64 แสดงการตอบสนองต่อการรักษา ณ จุดนั้น ผลลัพธ์นี้ยังคงยืนหยัดอยู่ได้แม้

เทียบกับตัวเปรียบเทียบที่ออกแบบมาให้เลียนแบบผลข้างเคียงบางอย่างของคีตา มีนเอง
ซึ่งก็นับว่าน่าพอใจอยู่ในระดับหนึ่ง

It did not, as it turned out, go far enough. A drug's mechanism was, by 2019, understood in considerable structural detail. Nanxin Li and Ronald Duman, working with rats, traced a specific molecular chain: ketamine triggers a surge of the neurotransmitter glutamate, which activates a receptor called AMPA, which in turn switches on a signaling pathway called mTOR — and mTOR activation is what drives the rapid construction of new dendritic spines, the same physical connections that chapter four described as thinned out by chronic stress. When the researchers chemically blocked mTOR, both the new spine growth and the antidepressant-like behavioral effect in the rats disappeared completely. This is a causal chain, not a correlation: block one link, and the whole downstream effect vanishes. It gave ketamine's rapid mood effect a physical mechanism to match the animal-tissue story of chapter four — the drug appeared to be regrowing, within hours, connections that chronic stress had taken weeks or months to strip away.

แต่สุดท้ายแล้วนั้นก็ยังไม่พอ ภายในปี 2019 กลไกการทำงานของยาตัวนี้ก็ได้รับความเข้าใจในรายละเอียดเชิงโครงสร้างอย่างมาก Nanxin Li และ Ronald Duman ทำงานร่วมกับหนูทดลองและสึบสาวห้วงโซ่ระดับโมเลกุลที่จำเพาะเจาะจงได้ว่า คีตามีนกระตุ้นให้เกิดการหลั่งกลูตาเมต ซึ่งเป็นสารสื่อประสาท พุ่งขึ้นอย่างฉับพลัน กลูตาเมตนี้จะไปกระตุ้นตัวรับที่เรียกว่า AMPA ซึ่งจะเปิดสวิตช์วิถีส่งสัญญาณที่เรียกว่า mTOR ต่ออีกทอดหนึ่ง และการกระตุ้น mTOR นี้เองที่เป็นตัวขับเคลื่อนการสร้างสไปน์ใหม่บนเดนไดรต์อย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นจุดเชื่อมต่อทางกายภาพชนิดเดียวกับที่บทที่สี่อธิบายไว้ว่าถูกความเครียดเรื้อรังทำให้บางลง เมื่อนักวิจัยปิดกั้น mTOR ด้วยสารเคมี ทั้งการงอกของสไปน์ใหม่และผลทางพฤติกรรมที่คล้ายฤทธิ์ต้านเศร้าในหนูก็หายไปโดยสิ้นเชิงทั้งคู่ นี่คือห้วงโซ่เชิงเหตุผล ไม่ใช่แค่ความสัมพันธ์เฉยๆ เพียงปิดกั้นจุดใดจุดหนึ่งในห่วงโซ่ ผลลัพธ์ปลายทางทั้งหมดก็หายวับไปด้วย มันทำให้ผลด้านอารมณ์ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วของคีตามีนมีกลไกทางกายภาพรองรับ ที่สอดคล้องกับเรื่องราวของเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองในบทที่สี่ กล่าวคือยาตัวนี้ดูเหมือนจะงอกจุดเชื่อมต่อที่ความเครียดเรื้อรังใช้เวลาทำลายไปนานเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนกลับคืนมาได้ภายในไม่กี่ชั่วโมง

A 2019 study led by Conor Liston at Weill Cornell, working with Duman as a senior collaborator, sharpened the picture further and, in doing so, explained the relapse problem directly. In mice exposed to three weeks of chronic stress hormone, ketamine's behavioral antidepressant effect showed up within three hours — fast, as expected. But new spine formation in the prefrontal cortex was not measurably elevated until 12 to 24 hours after treatment, and it was this later spine growth, not the immediate chemical effect, that determined whether the improvement lasted. Mice in which the new spines were experimentally erased relapsed; mice that kept them stayed well. The initial lift and the durable recovery turned out to be two separate biological events running on two different clocks, and only one of them builds anything that survives past the first day.

งานวิจัยปี 2019 ที่นำโดย Conor Liston แห่ง Weill Cornell ร่วมกับ Duman ในฐานะนักวิจัยอาวุโสร่วม ได้ทำให้ภาพชัดเจนยิ่งขึ้นไปอีก และในกระบวนการนั้นก็อธิบายปัญหาการกลับมาป่วยซ้ำได้โดยตรง ในหนูที่ได้รับฮอร์โมนความเครียดเรื้อรังนานสามสัปดาห์ ผลด้านเสถียรภาพพฤติกรรมของคีตามีนปรากฏขึ้นภายในสามชั่วโมง เร็วอย่างที่คาดไว้ แต่การก่อตัวของสไปนใหม่ในเปลือกสมองส่วนหน้ากลับยังไม่เพิ่มขึ้นอย่างวัดผลได้จนกว่าจะผ่านไป 12 ถึง 24 ชั่วโมงหลังการรักษา และการงอกของสไปนที่มาจากที่หลังนี้เอง ไม่ใช่ผลทางเคมีที่เกิดขึ้นทันที ที่เป็นตัวกำหนดว่าอาการที่ดีขึ้นจะอยู่ยั่งยืนหรือไม่ หนูที่ถูกลบสไปนใหม่่ออกด้วยการทดลองกลับมามีอาการซ้ำ ส่วนหนูที่ยังรักษาสไปนนั่นไว้ได้ก็ยังคงมีอาการดีต่อไป การปรับอารมณ์ในช่วงแรกกับการฟื้นตัวที่ยั่งยืนจึงกลายเป็นเหตุการณ์ทางชีววิทยาสองเหตุการณ์ที่แยกจากกัน เดินตามนาฬิกาคนละเรือน และมีเพียงเหตุการณ์เดียวเท่านั้นที่สร้างสิ่งที่อยู่รอดเกินวันแรกไปได้

This mechanistic story helped ketamine cross a regulatory threshold. On March 5, 2019, the FDA approved esketamine, sold as a nasal spray under the name Spravato, for treatment-resistant depression — the first NMDA-receptor-targeting antidepressant to reach market, taken alongside an existing oral antidepressant. The approval was real, but not uncomplicated: it moved through an accelerated breakthrough-therapy pathway, and among the phase 3 trials submitted, some failed to separate from placebo — a detail regulatory critics have pointed to since.

เรื่องราวเชิงกลไกนี้ช่วยให้คีตามีนก้าวข้ามธรณีประตูด้านกฎระเบียบไปได้ เมื่อวันที่ 5 มีนาคม 2019 องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA) อนุมัติเอสคีตามีน ซึ่งวางจำหน่ายในรูปแบบสเปรย์พ่นจมูกภายใต้ชื่อการค้า Spravato สำหรับรักษาโรคซึมเศร้าชนิดที่ต้องการรักษา นับเป็นยาต้านเศร้าตัวแรกที่ออกฤทธิ์ที่ตัวรับ NMDA ซึ่งเข้าสู่ตลาดได้สำเร็จ โดยใช้ร่วมกับยาต้านเศร้าชนิดรับประทานที่มีอยู่เดิม การอนุมัตินี้เป็นเรื่องจริง แต่ก็ไม่ได้ราบรื่นไร้ข้อกังขา เพราะผ่านเข้ามาทางช่องทางบำบัดก้าวกระโดดแบบเร่งรัด และในบรรดาการทดลองระยะที่ 3 ที่ยื่นเข้าไป บางการทดลองก็ไม่สามารถแสดงผลที่แตกต่างจากยาหลอกได้ ซึ่งเป็นรายละเอียดที่ฝ่ายวิจารณ์ด้านกฎระเบียบหยิบยกขึ้นมาพูดถึงเรื่อยมานับแต่นั้น

The blinding problem that will not go away

ปัญหาการปิดบังข้อมูลที่ไม่เคยหายไป

The active-placebo trials of the 2010s were meant to settle the question of whether ketamine's benefit was pharmacological or simply the result of patients realizing, from the drug's unmistakable effects, which arm of the study they were in. A newer, more direct line of evidence suggests they did not settle it. A systematic review of blinding integrity across psychedelic and dissociative drug trials found that only 17.9 percent of ketamine trials had formally assessed whether their blinding actually held. In one recent midazolam-controlled serial-infusion trial that did check, participants who received ketamine correctly guessed their assignment 78.1 to 85.0 percent of the time across measurement points; participants on midazolam guessed correctly less often, 46.4 to 61.5 percent, but still well above chance. A separate 2021 paper found that the intensity of dissociation itself was linked to the size of the antidepressant response — raising the possibility that some portion of what looks like a drug effect is an effect of noticing, unmistakably, that something powerful has happened. This is not a fringe objection. It is acknowledged inside the field as an open design problem, one motivating a newer generation of trials built specifically to be blinding-resistant. Dissociation of this kind is also part of why ketamine carries a recognized potential for recreational misuse, separate from its clinical use under supervision.

การทดลองแบบใช้ยาหลอกที่มีฤทธิ์ในทศวรรษ 2010 มีเป้าหมายเพื่อหาคำตอบให้จบว่า ประโยชน์ของคีตามีนมาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจริงๆ หรือเป็นเพียงผลจากการที่ผู้ป่วย รู้ตัวเองจากฤทธิ์ยาที่ชัดเจนจนไม่มีทางเข้าใจผิดว่าตนอยู่ในกลุ่มไหนของการทดลอง หลักฐานสายใหม่ที่ตรงประเด็นกว่าเดิมชี้ว่าคำถามนี้ยังไม่ได้ข้อสรุป งานทบทวนอย่างเป็นระบบเรื่องความสมบูรณ์ของการปิดบังข้อมูลในการทดลองยาไซคีเดลิกและยาที่ทำให้เกิดภาวะแยกตัว พบว่าการทดลองคีตามีนเพียงร้อยละ 17.9 เท่านั้นที่ประเมินอย่างเป็นทางการว่าการปิดบังข้อมูลนั้นได้ผลจริงหรือไม่ ในการทดลองหนึ่งที่ทำให้ยาต่อเนื่องเป็นชุดโดยควบคุมด้วยมิดาโซแลมและมีการตรวจสอบเรื่องนี้จริง ผู้เข้าร่วมที่ได้รับ คีตามีนหายกลุ่มของตัวเองถูกต้องถึงร้อยละ 78.1 ถึง 85.0 ตลอดจุดวัดผลต่างๆ ส่วนผู้ เข้าร่วมที่ได้รับมิดาโซแลมหายถูกน้อยกว่า คือร้อยละ 46.4 ถึง 61.5 แต่ก็ยังสูงกว่าระดับ การเดาสุ่มอย่างชัดเจน งานวิจัยอีกชิ้นในปี 2021 พบว่าความรุนแรงของภาวะแยกตัวเอง มีความสัมพันธ์กับขนาดของการตอบสนองต่อยาต้านเศร้า ซึ่งเปิดความเป็นไปได้ว่าส่วน

หนึ่งของสิ่งที่ดูเหมือนเป็นฤทธิ์ยานั้น แท้จริงแล้วอาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยรู้ตัวอย่างชัดเจนว่ามีบางอย่างที่ทรงพลังเกิดขึ้นกับตนต่างหาก นี่ไม่ใช่ข้อโต้แย้งชายขอบ แต่เป็นสิ่งที่วงการยอมรับกันเองว่าเป็นปัญหาด้านการออกแบบที่ยังไม่มีทางออก และเป็นแรงผลักดันให้เกิดการทดลองรุ่นใหม่ที่ออกแบบมาเพื่อต้านทานการเดากลุ่มโดยเฉพาะภาวะแยกตัวในลักษณะนี้ก็เป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้คีตามีนมีความเสี่ยงต่อการถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดเพื่อสันตนาการ ซึ่งเป็นคนละเรื่องกับการใช้ทางคลินิกภายใต้การดูแลของแพทย์

What remains, after all the caveats: a drug that reliably produces measurable antidepressant effects within hours in controlled trials, through a documented molecular pathway that regrows the very connections chronic stress destroys — and a benefit that tends to fade within days unless something sustains the new growth, measured by trial designs whose blinding, on the best current evidence, is far from airtight.

สิ่งที่ยังเหลืออยู่ หลังจากข้อควรระวังทั้งหมดนี้ คือยาตัวหนึ่งที่สร้างผลต้านเศร้าซึ่งวัดผลได้อย่างน่าเชื่อถือภายในไม่กี่ชั่วโมงในการทดลองที่มีการควบคุม ผ่านวิถีทางโมเลกุลที่มีการบันทึกไว้ชัดเจนว่าช่วยองจุดเชื่อมต่อชนิดเดียวกับที่ความเครียดเรื้อรังทำลายไป และเป็นประโยชน์ที่มักจะจางหายไปภายในไม่กี่วัน เว้นแต่จะมีบางสิ่งมาช่วยประคองการเติบโตใหม่นั้นไว้ ทั้งหมดนี้วัดผลผ่านรูปแบบการทดลองที่การปิดบังข้อมูล เท่าที่หลักฐานที่ดีที่สุดในปัจจุบันบอกไว้ ยังห่างไกลจากความรัดกุมสมบูรณ์

Overtaken if: a trial using a validated blinding-integrity check found ketamine's antidepressant effect size collapsed to the level of an inert placebo once analysis was restricted to participants who could not correctly guess their treatment assignment — showing the effect depends on knowing, not on the drug.

พลิกกลับได้หาก: การทดลองที่ใช้การตรวจสอบความสมบูรณ์ของการปิดบังข้อมูลซึ่งผ่านการรับรองแล้ว พบว่าขนาดผลต้านเศร้าของคีตามีนลดฮวบลงจนเหลือเท่าระดับยาหลอกที่ไม่มีฤทธิ์ เมื่อจำกัดการวิเคราะห์เฉพาะผู้เข้าร่วมที่ไม่สามารถทายกลุ่มการรักษาของตนได้ถูกต้อง ซึ่งจะแสดงว่าผลลัพธ์นั้นขึ้นอยู่กับความรู้ตัว ไม่ใช่ขึ้นอยู่กับตัวยา

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2000** · Berman RM et al., "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients," *Biological Psychiatry* — [ScienceDirect](<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322399002309>) - **2006** · Zarate CA Jr et al., "A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression," *Archives of General Psychiatry* 63(8):856-864 — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894061/>) - **2010** · Li N, Lee B, Liu RJ, et al., "mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists," *Science* 329(5994):959-964 — [Science](<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1190287>) - **2013** · Murrough JW et al., "Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial," *American Journal of Psychiatry* — [Psychiatry Online](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>) - **2019** · Moda-Sava RN et al., "Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation," *Science* 364, eaat8078 — [Science](<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat8078>) - **2025** · "Blinding Integrity in Psychedelic Randomized Clinical Trials: A Systematic Review" — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41984443/>); and **2021** · Wilkinson ST et al., "The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects," *Nature Communications* — [Nature](<https://www.nature.com/articles/s41467-020-20190-4>)

- **2000** · Berman RM และคณะ, "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients," *Biological Psychiatry* — [ScienceDirect](<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322399002309>) - **2006** · Zarate CA Jr และคณะ, "A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression," *Archives of General Psychiatry* 63(8):856-864 — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894061/>) - **2010** · Li N, Lee B, Liu RJ และคณะ, "mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists," *Science* 329(5994):959-964 — [Science](<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1190287>) - **2013** · Murrough JW และคณะ, "Antidepressant Efficacy of

Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial," American Journal of Psychiatry — [Psychiatry Online](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>) - **2019** · Moda-Sava RN และคณะ, "Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation," Science 364, eaat8078 — [Science] (<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat8078>) - **2025** · "Blinding Integrity in Psychedelic Randomized Clinical Trials: A Systematic Review" — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41984443/>); และ **2021** · Wilkinson ST และคณะ, "The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects," Nature Communications — [Nature](<https://www.nature.com/articles/s41467-020-20190-4>)

Relaxing the Predictive Constraint

การผ่อนปรนข้อจำกัดเชิงทำนาย

A cartographer redrawing an old map does not throw away everything on it. Rivers stay where rivers are. Coastlines stay where coastlines are. But a border that has been assumed fixed for years — one drawn from an old survey, never revisited — can turn out to be wrong, and until someone redraws it, every traveler who trusts the map walks into the wrong country. One influential idea about how psychedelic drugs affect mood suggests something similar happens inside the brain: not a chemical top-up, but a temporary loosening of an old, over-fixed map, giving the brain a chance to notice the borders it drew long ago and never checked again.

นักทำแผนที่ที่นั่งวาดแผนที่เก่าขึ้นใหม่ไม่ได้ทิ้งทุกสิ่งที่มีอยู่เดิม แม่น้ำยังอยู่ตรงที่แม่น้ำควรอยู่ แนวชายฝั่งยังอยู่ตรงที่แนวชายฝั่งควรอยู่ แต่พรมแดนเส้นหนึ่งที่ถูกสันนิษฐานว่าตายตัวมานานหลายปี ลากไว้จากการสำรวจครั้งเก่าที่ไม่เคยถูกทบทวนอีกเลย อาจกลายเป็นเส้นที่ผิดพลาดได้ และตราบใดที่ยังไม่มีใครวาดมันขึ้นใหม่ นักเดินทางทุกคนที่ไวใจแผนที่นั้นก็มีแต่จะเดินหลงเข้าไปในประเทศผิด แนวคิดหนึ่งที่ทรงอิทธิพลเกี่ยวกับวิธีที่ยาไซเคเดลิกส่งผลต่ออารมณ์ ชี้ว่าสิ่งคล้ายกันนี้อาจเกิดขึ้นภายในสมองเช่นกัน ไม่ใช่การเติมสารเคมีเข้าไป แต่เป็นการคลายแผนที่เก่าที่ยึดติดแน่นเกินไปลงชั่วคราว เปิดโอกาสให้สมองได้สังเกตเห็นพรมแดนที่ตัวเองขีดไว้เมื่อนานมาแล้วและไม่เคยตรวจสอบซ้ำอีกเลย

The brain, in one leading framework, is not a passive receiver of sensory information. It is a prediction engine. It builds a model of the world — and of the self — and constantly compares incoming signals against that model, adjusting the model when the mismatch is large enough. Depression, in this view, is not merely low mood; it is a model that has become too rigid. High-level beliefs — "nothing will improve," "I am a burden," "this feeling is permanent" — get assigned so much confidence, so much weight, that the brain stops updating them even when incoming evidence disagrees. The map is treated as more reliable than the territory.

ในกรอบแนวคิดชั้นนำแนวคิดหนึ่ง มองไม่ใช่ผู้รับข้อมูลจากประสาทสัมผัสอย่าง
เฉื่อยชา แต่เป็นเครื่องจักรแห่งการทำนาย มันสร้างแบบจำลองของโลกและของตัวตน
ขึ้นมา แล้วคอยเปรียบเทียบสัญญาณที่ไหลเข้ามากับแบบจำลองนั้นอยู่ตลอดเวลา พร้อม
ปรับแบบจำลองใหม่เมื่อความคลาดเคลื่อนมากพอ ในมุมมองนี้ ภาวะซึมเศร้าไม่ใช่แค่
อารมณ์ที่ตกต่ำ แต่คือแบบจำลองที่แข็งทื่อเกินไป ความเชื่อระดับสูง เช่น "ไม่มีอะไรจะดี
ขึ้นแล้ว" "ฉันเป็นภาระ" "ความรู้สึกนี้จะอยู่กับฉันตลอดไป" ถูกให้น้ำหนักความเชื่อมั่นสูง
เกิน จนสมองหยุดปรับปรุงความเชื่อเหล่านั้น แม้หลักฐานที่ไหลเข้ามาจะขัดแย้งกันก็
ตาม แผนที่ถูกปฏิบัติราวกับเชื่อถือได้มากกว่าอาณาเขตจริงเสียอีก

Robin Carhart-Harris, working first at Imperial College London and later at UCSF, had spent years studying what psychedelic drugs do to the brain's overall pattern of activity, describing an increase in what he called neural entropy — a rise in the brain's moment-to-moment unpredictability, alongside a measurable loosening of the usual segregation between brain networks that normally stay fairly separate. In 2019, Carhart-Harris and Karl Friston, a theoretical neuroscientist at UCL known for the broader "free energy" framework of brain function, combined these threads into a model they named REBUS — relaxed beliefs under psychedelics. The proposal: serotonergic psychedelics reduce the precision, the confidence weighting, assigned to the brain's high-level prior beliefs, loosening their grip and allowing suppressed signals from deeper, more emotional brain systems to come through more strongly than usual. It is worth being clear about what this is and is not. REBUS is a theoretical, integrative framework, not a single experiment with a number attached — a lens built from prior imaging data, offered as the interpretive frame for understanding why a psychedelic experience might loosen an entrenched depressive thought pattern. And it is not settled: by 2023, some of the same authors had already published a revision, moving the model toward what they called REBAS — revised beliefs after psychedelics — an acknowledgment that the original formulation needed updating. It remains an active, debated theory, offered honestly as such.

Robin Carhart-Harris ผู้ทำงานอยู่ที่ Imperial College London ในช่วงแรก แล้วย้ายไปที่ UCSF ในเวลาต่อมา ใช้เวลาหลายปีศึกษาว่ายาไซเคเดลิกส่งผลอย่างไรต่อรูปแบบกิจกรรมโดยรวมของสมอง โดยอธิบายถึงการเพิ่มขึ้นของสิ่งที่เขาเรียกว่าเอนโทรปีของระบบประสาท คือความไม่แน่นอนคาดเดาไม่ได้ในแต่ละขณะของสมองที่เพิ่มสูงขึ้น ควบคู่ไปกับการคลายตัวที่วัดผลได้ของการแบ่งแยกตามปกติระหว่างเครือข่ายต่างๆ ของสมอง ซึ่งโดยทั่วไปมักจะแยกจากกันค่อนข้างชัดเจน ในปี 2019 Carhart-Harris และ Karl Friston นักประสาทวิทยาเชิงทฤษฎีแห่ง UCL ผู้มีชื่อเสียงจากกรอบแนวคิด "พลังงานอิสระ" ที่ครอบคลุมกว้างกว่าเกี่ยวกับการทำงานของสมอง ได้นำแนวคิดทั้งสองมารวมกันเป็นแบบจำลองที่พวกเขาตั้งชื่อว่า REBUS ย่อมาจาก relaxed beliefs under psychedelics ข้อเสนอคือ ยาไซเคเดลิกกลุ่มเซโรโทเนอร์จิกจะลดความแม่นยำ หรือ

น้ำหนักความเชื่อมั่น ที่สมองให้กับความเชื่อตั้งต้นระดับสูงของตัวเอง ทำให้การยึดกุมของความเชื่อเหล่านั้นหลวมลง และเปิดทางให้สัญญาณที่เคยถูกกดไว้จากระบบสมองส่วนลึกที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์มากกว่า ส่งผ่านออกมาได้แรงกว่าปกติ ควรพูดให้ชัดว่า ทฤษฎีนี้คืออะไรและไม่ใช่อะไร REBUS เป็นกรอบแนวคิดเชิงทฤษฎีที่บูรณาการเข้าด้วยกัน ไม่ใช่การทดลองเดี่ยวๆ ที่มีตัวเลขผลลัพธ์แนบมา แต่เป็นเลนส์ที่สร้างขึ้นจากข้อมูลภาพถ่ายสมองที่มีอยู่ก่อน นำเสนอเป็นกรอบตีความว่าทำไมประสบการณ์จากไซเคเดลิกจึงอาจคลายรูปแบบความคิดซึมเศร้าที่ฝังรากลึกได้ และทฤษฎีนี้ก็ยังไม่ใช่ข้อสรุปสุดท้าย ภายในปี 2023 ผู้เขียนกลุ่มเดิมบางคนได้ตีพิมพ์ฉบับแก้ไข เปลี่ยนแบบจำลองไปเป็นสิ่งที่พวกเขาเรียกว่า REBAS หรือ revised beliefs after psychedelics ซึ่งเป็นการยอมรับว่า สูตรตั้งต้นจำเป็นต้องได้รับการปรับปรุง ทฤษฎีนี้จึงยังคงเป็นทฤษฎีที่มีชีวิตและถูกถกเถียงกันอยู่ และถูกนำเสนอตรงไปตรงมาในฐานะนั้น

The theory offers an explanation for why the experience itself, not just the molecule, might matter — why the same drug given in a sterile, unsupported setting and given with careful psychological preparation and support might leave behind a different result, since a temporarily loosened set of beliefs still has to be reorganized into something once the loosening ends, and how that reorganization happens is not automatic.

ทฤษฎีนี้ยังอธิบายได้ว่าทำไมตัวประสบการณ์เอง ไม่ใช่แค่ตัวโมเลกุลของยา จึงอาจมีความสำคัญ ทำไมยาตัวเดียวกันที่ให้ในสภาพแวดล้อมที่เย็นชาไร้การประคับประคอง กับยาตัวเดียวกันที่ให้พร้อมการเตรียมใจและการสนับสนุนทางจิตวิทยาอย่างพิถีพิถัน จึงอาจทิ้งผลลัพธ์ที่ต่างกันไว้ เพราะความเชื่อที่คลายตัวลงชั่วคราวนั้นยังต้องถูกจัดระเบียบใหม่ให้กลายเป็นบางอย่างเมื่อการคลายตัวสิ้นสุดลง และวิธีที่การจัดระเบียบใหม่นั้นจะเกิดขึ้นก็ไม่ใช่ว่าที่เป็นไปเองโดยอัตโนมัติ

The theory's real test came from actual trials, and the first major one delivered a result that ran directly against the popular narrative it later got folded into.

บทพิสูจน์ที่แท้จริงของทฤษฎีนี้มาจากการทดลองจริง และการทดลองสำคัญครั้งแรกกลับให้ผลลัพธ์ที่ขัดกับคำบอกเล่ายอดนิยมซึ่งภายหลังถูกนำไปผูกโยงเข้าด้วยกันโดยตรง

What the 2021 trial actually found

สิ่งที่การทดลองปี 2021 ค้นพบจริง

In 2021, Carhart-Harris and colleagues published, in the *New England Journal of Medicine*, a double-blind, six-week trial comparing psilocybin — the compound in certain mushrooms — against escitalopram, a standard SSRI antidepressant already in wide clinical use. One group received two sessions of 25 milligrams of psilocybin, alongside psychological support and placebo capsules matched to look like the SSRI; the other received daily escitalopram alongside two sessions of a placebo version of the psilocybin session. The trial's pre-registered primary outcome — the single measure the whole study was designed and powered to answer — was the change in a standard depression scale, the QIDS-SR-16, at six weeks.

ในปี 2021 Carhart-Harris และคณะตีพิมพ์ผลการศึกษาในวารสาร *New England Journal of Medicine* ซึ่งเป็นการทดลองแบบสุ่มปกปิดสองทางระยะเวลาหกสัปดาห์ เปรียบเทียบไซโลไซบิน สารประกอบที่พบในเห็ดบางชนิด กับเอสซิตาลอแพรม ยาต้านเศร้ากลุ่ม SSRI มาตรฐานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในคลินิกอยู่แล้ว กลุ่มหนึ่งได้รับไซโลไซบินขนาด 25 มิลลิกรัม สองครั้ง ควบคู่กับการสนับสนุนทางจิตวิทยาและแคปซูลยาหลอกที่ทำให้ดูเหมือนยา SSRI ส่วนอีกกลุ่มได้รับเอสซิตาลอแพรมทุกวัน ควบคู่กับการเข้ารับเซสชันยาหลอกที่จำลองมาแทนเซสชันไซโลไซบินสองครั้ง ผลลัพธ์หลักที่ลงทะเบียนไว้ล่วงหน้าของการทดลองนี้ อันเป็นหัวข้อเดียวที่การศึกษาทั้งหมดถูกออกแบบและกำหนดขนาดตัวอย่างมาเพื่อตอบคำถามนี้โดยเฉพาะ คือการเปลี่ยนแปลงของคะแนนในแบบประเมินซึมเศร้ามาตรฐานที่เรียกว่า QIDS-SR-16 เมื่อครบสัปดาห์ที่หก

On that primary measure, there was no statistically significant difference between the two treatments. Not "psilocybin won." Not "psilocybin lost." Statistically indistinguishable from an SSRI already trusted by regulators and prescribed for decades. Several secondary measures did favor psilocybin, and the trial's authors and the broader research community discussed those secondary findings as promising — but the headline that circulated in general press coverage, "psilocybin beats SSRIs for depression," was not what the trial's own pre-specified primary result showed. It showed non-inferiority to an existing treatment, on a small, six-week study — itself a meaningful finding, since it suggested psilocybin was at minimum competitive with the standard of care, but a considerably more modest claim than the one that reached the public. A rigorous account of the trial has to hold both facts in the same sentence: real promise on secondary measures, and no significant advantage on the primary endpoint the trial was actually designed to test.

ในตัวชี้วัดหลักนั้น ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการรักษาทั้งสองแบบ ไม่ใช่ว่า "ไซโลไซบินชนะ" และไม่ใช่ว่า "ไซโลไซบินแพ้" แต่แยกไม่ออกทางสถิติจากยา SSRI ที่หน่วยงานกำกับดูแลเชื่อถือและสั่งจ่ายกันมาหลายสิบปีแล้ว ตัวชี้วัดรองหลายตัวเอนเอียงไปทางไซโลไซบินก็จริง และผู้เขียนงานวิจัยรวมถึงแวดวงวิจัยในวงกว้างก็พูดถึงผลลัพธ์รองเหล่านั้นว่าน่าจับตามอง แต่พาดหัวข่าวที่แพร่สะพัดในสื่อทั่วไปว่า "ไซโลไซบินเอาชนะยา SSRI ในการรักษาภาวะซึมเศร้า" นั้นไม่ใช่สิ่งที่ผลลัพธ์หลักซึ่งกำหนดไว้ล่วงหน้าของการทดลองแสดงให้เห็นเลย สิ่งที่มันแสดงคือความไม่ด้อยไปกว่าการรักษาที่มีอยู่เดิม ในการศึกษาขนาดเล็กระยะเวลาหกสัปดาห์ ซึ่งนับเป็นข้อค้นพบที่มีความหมายในตัวมันเอง เพราะบ่งชี้ว่าไซโลไซบินอย่างน้อยก็แข่งขันกับมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันได้ แต่ก็ยังเป็นข้อกล่าวอ้างที่ล่อมั่วกว่าสิ่งที่ไปถึงหูสาธารณชนมากที่สุด การนำเสนอผลการทดลองอย่างเข้มงวดต้องพูดสองความจริงนี้ไว้ในประโยคเดียวกัน คือมีแนวโน้มดีจริงในตัวชี้วัดรอง แต่ไม่มีความได้เปรียบที่มีนัยสำคัญในจุดยุติหลักที่การทดลองนี้ถูกออกแบบมาเพื่อทดสอบจริงๆ

A larger trial the following year moved the question from "does it work at all" toward "at what cost." In 2022, COMPASS Pathways, an industry sponsor, working with academic investigators including researchers at King's College London, published a phase 2b trial in 233 patients with treatment-resistant depression — patients for whom multiple prior treatments had already failed. Participants were randomized to a single session of 25 milligrams, 10 milligrams, or 1 milligram of a proprietary psilocybin formulation, each with psychological support. Only the 25-milligram dose produced a statistically significant reduction in depression scores compared to the 1-milligram group, at three weeks, with the difference sustained through 12 weeks of follow-up — a genuine, dose-dependent signal for the higher dose.

การทดลองที่ใหญ่ขึ้นในปีถัดมาได้เปลี่ยนคำถามจาก "มันได้ผลหรือเปล่า" ไปเป็น "ต้องแลกด้วยอะไรบ้าง" ในปี 2022 COMPASS Pathways ผู้สนับสนุนจากภาคอุตสาหกรรม ร่วมกับนักวิจัยฝ่ายวิชาการ รวมถึงนักวิจัยจาก King's College London ตีพิมพ์การทดลองระยะที่ 2b ในผู้ป่วย 233 คนที่เป็นโรคซึมเศร้าที่ต้องการรักษา คือกลุ่มที่ผ่านการรักษาหลายวิธีมาแล้วแต่ไม่ได้ผลสักวิธี ผู้เข้าร่วมถูกสุ่มให้ได้รับไซโลไซบินสูตรเฉพาะ ขนาด 25 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม หรือ 1 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียว พร้อมการสนับสนุนทางจิตวิทยาทุกกลุ่ม มีเพียงขนาด 25 มิลลิกรัมเท่านั้นที่ทำให้คะแนนซึมเศร้ามลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ 1 มิลลิกรัม ณ สัปดาห์ที่สาม และความแตกต่างนี้ยังคงอยู่ต่อเนื่องไปจนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของการติดตามผล นับเป็นสัญญาณที่แท้จริงว่าผลขึ้นอยู่กับขนาดยาในกลุ่มที่ได้รับปริมาณสูงกว่า

The same trial reported adverse events in 179 of the 233 participants — 77 percent — including headache, nausea, and dizziness. And suicidal ideation, suicidal behavior, or self-injury occurred across all three dose groups, including the lowest, 1-milligram group that was meant to function as something close to an inert control. That last detail complicates the comparison at its foundation: if the "control" dose is not fully inert — if it still produces some psychoactive or expectancy effect — then the true gap between active treatment and no treatment is harder to pin down than the headline comparison between 25 milligrams and 1 milligram suggests.

การทดลองเดียวกันนี้รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้เข้าร่วม 179 คนจากทั้งหมด 233 คน คิดเป็นร้อยละ 77 รวมถึงอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ และเวียนศีรษะ และยังพบความคิดฆ่าตัวตาย พฤติกรรมฆ่าตัวตาย หรือการทำร้ายตัวเองเกิดขึ้นในทุกกลุ่มขนาดยา รวมถึงกลุ่มที่ได้รับเพียง 1 มิลลิกรัมซึ่งตั้งใจให้ทำหน้าที่เป็นกลุ่มควบคุมที่แทบไม่มีฤทธิ์ทางยาเลย รายละเอียดข้อสุดท้ายนี้ทำให้การเปรียบเทียบมีปัญหาดังแต่รากฐาน เพราะถ้าขนาดยาที่ใช้เป็น "กลุ่มควบคุม" นั้นไม่ได้ไร้ฤทธิ์อย่างแท้จริง คือยังก่อให้เกิดผลทางจิตประสาทหรือผลจากความคาดหวังอยู่บ้าง ช่องว่างที่แท้จริงระหว่างการรักษาที่ออกฤทธิ์กับการไม่รักษาเลยก็ยิ่งยากจะระบุชัด กว่าที่การเปรียบเทียบแบบพาดหัวข่าวระหว่าง 25 มิลลิกรัมกับ 1 มิลลิกรัมจะบอกเป็นนัย

The adverse-event rate and the suicidality signal across all arms are the trial's own most frequently cited caveats, not something uncovered by outside critics after the fact. A trial that finds a real, dose-dependent antidepressant signal and a 77 percent adverse-event rate, in the same 233 patients, has shown something more complicated than either "it works" or "it's dangerous" alone.

อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และสัญญาณด้านการฆ่าตัวตายในทุกกลุ่มการทดลอง คือข้อควรระวังที่ถูกอ้างถึงบ่อยที่สุดจากตัวการทดลองเอง ไม่ใช่สิ่งที่นักวิจารณ์ภายนอกมาขุดคุ้ยพบภายหลัง การทดลองที่พบทั้งสัญญาณด้านซึมเศร้าที่แท้จริงและแปรผันตามขนาดยา และอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ถึงร้อยละ 77 ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันทั้ง 233 คนนี้ ได้แสดงให้เห็นบางสิ่งที่ซับซ้อนกว่าจะสรุปแค่ "ยาได้ผล" หรือ "ยาอันตราย" อย่างใดอย่างหนึ่งเพียงลำพัง

Running underneath both trials is the same structural problem that trailed ketamine in the previous chapter. Psilocybin's subjective effects are not subtle — altered perception, a departure from ordinary consciousness — and a participant experiencing them can generally tell, with reasonable confidence, that they did not receive the inert comparator. In a trial specifically designed to try to preserve blinding, roughly 80 percent of participants correctly guessed that they had received the active, moderate-or-higher dose. This is not one dissenting critic's complaint; it recurs across independent systematic reviews of the psilocybin depression literature, alongside other compounding concerns — small sample sizes, elements of open-label design, and waitlist-control structures that make an inert comparison group hard to construct in the first place. A 2025 methodological commentary described functional unblinding as an open, unsolved problem in psychedelic trial design, one the field has not yet built its way around. The consequence is not that these trials found nothing real. It is that no current trial design can fully separate a pharmacological antidepressant effect from the effect of a participant knowing, unmistakably, that something happened.

ปัญหาที่ซ่อนอยู่ใต้การทดลองทั้งสองนี้ คือปัญหาเชิงโครงสร้างแบบเดียวกับที่ตามหลอกหลอนคิตามีนในบทก่อนหน้านี้ ผลทางจิตใจของไซโลไซบินไม่ใช่เรื่องเบาๆ เลย ทั้งการรับรู้ที่เปลี่ยนไปและการหลุดออกจากภาวะรู้สึกตัวตามปกติ และผู้เข้าร่วมที่สัมผัสประสบการณ์เหล่านั้นก็มักบอกได้เองด้วยความมั่นใจพอสมควรว่าตนไม่ได้รับสารเปรียบเทียบที่ไร้ฤทธิ์ ในการทดลองหนึ่งที่ออกแบบมาโดยเฉพาะเพื่อพยายามรักษาการปิดบังข้อมูลไว้ ผู้เข้าร่วมราวร้อยละ 80 ทายถูกว่าตนได้รับยาจริงในขนาดปานกลางถึงสูง ไม่ใช่คำโต้แย้งของนักวิจารณ์เพียงคนเดียวที่ไม่เห็นด้วย แต่เป็นสิ่งที่พบซ้ำแล้วซ้ำเล่าในงานทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่เป็นอิสระต่อกันหลายชิ้นเกี่ยวกับไซโลไซบินกับภาวะซึมเศร้า ควบคู่ไปกับข้อกังวลอื่นๆ ที่ซ้อนทับกันเข้ามาอีก ทั้งขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เล็ก การออกแบบบางส่วนของที่เป็นแบบเปิดเผย และโครงสร้างกลุ่มควบคุมแบบบรอคิว ซึ่งล้วนทำให้การสร้างกลุ่มเปรียบเทียบที่ไร้ฤทธิ์จริงๆ เป็นเรื่องยากตั้งแต่ต้นทาง บทวิจารณ์เชิงระเบียบวิธีในปี 2025 ระบุว่า การเสียการปิดบังข้อมูลในทางปฏิบัติเป็นปัญหาที่ยังเปิดกว้างและแก้ไขไม่ตกในการออกแบบการทดลองไซเคเดลิก เป็นปัญหาที่วงการนี้ยังหาทางออกไม่ได้ ผลที่ตามมาไม่ใช่ว่าการทดลองเหล่านี้ไม่พบอะไรที่เป็นจริงเลย แต่คือยัง

ไม่มีการออกแบบการทดลองใดในปัจจุบันที่แยกผลทางเภสัชวิทยาด้านซึมเศร้าออกจากผลของการที่ผู้เข้าร่วมรู้ตัวอย่างชัดเจนว่ามีบางอย่างเกิดขึ้นกับตนได้อย่างสมบูรณ์

What stands after the caveats: a theoretical model, still being revised, for why loosening the brain's most confident beliefs might ease a depression built from beliefs held too rigidly; a large trial that failed to beat a standard antidepressant on its own primary measure, despite headlines to the contrary; a second, larger trial with a genuine dose-dependent signal purchased at a 77 percent adverse-event rate and a suicidality signal in every arm; and, threading through all of it, a blinding problem the field itself has not resolved.

สิ่งที่ยังคงยืนหยัดอยู่หลังผ่านข้อควรระวังทั้งหมดนี้ คือแบบจำลองเชิงทฤษฎีที่ยังอยู่ระหว่างการแก้ไข ว่าทำไมการคลายความเชื่อที่สมองยึดมั่นที่สุดจึงอาจบรรเทาภาวะซึมเศร้าที่ก่อร่างขึ้นจากความเชื่อที่ยึดติดแน่นเกินไปได้ คือการทดลองขนาดใหญ่ที่ไม่อาจเอาชนะยาต้านเศร้ามาตรฐานได้ในตัวชี้วัดหลักของตัวเอง ทั้งที่พาดหัวข่าวบอกไว้ตรงกันข้าม คือการทดลองที่สองซึ่งใหญ่กว่าและพบสัญญาณแปรผันตามขนาดยาที่แท้จริง แต่ต้องแลกมาด้วยอัตราเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 77 และสัญญาณการฆ่าตัวตายในทุกกลุ่ม และสิ่งที่ร้อยเรียงอยู่ในทุกเรื่องเหล่านี้คือปัญหาการปิดบังข้อมูลทั้งการเองก็ยังไม่ตก

Overtaken if: a trial with a validated, effective blinding method — one where participants could not reliably distinguish active psilocybin from placebo — replicated a statistically significant antidepressant effect at a magnitude comparable to the unblinded trials, showing the benefit does not depend on participants knowing which arm they were in.

พลิกกลับได้หาก: มีการทดลองที่ใช้วิธีการปิดบังข้อมูลซึ่งได้รับการตรวจสอบแล้วว่าได้ผลจริง คือผู้เข้าร่วมไม่สามารถแยกแยะไซโลไซบินจริงออกจากยาหลอกได้อย่างน่าเชื่อถือ และสามารถทำซ้ำผลด้านซึมเศร้าที่มีนัยสำคัญทางสถิติในขนาดที่เทียบเคียงได้กับการทดลองที่ไม่ได้ปิดบังข้อมูลอย่างสมบูรณ์ ซึ่งจะแสดงให้เห็นว่าประโยชน์นั้นไม่ได้ขึ้นอยู่กับการที่ผู้เข้าร่วมรู้ว่าตนอยู่กลุ่มไหน

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2019** · Carhart-Harris RL, Friston KJ, "REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics," *Pharmacological Reviews* 71(3):316-344 — [Wikipedia overview](https://en.wikipedia.org/wiki/REBUS) - **2021** · Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al., "Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression," *New England Journal of Medicine* 384:1402-1411 — [NEJM](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032994) - **2022** · Goodwin GM et al., "Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression," *New England Journal of Medicine* 387:1637-1648 — [NEJM](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206443) - **2025** · "Commentary on Methods for Addressing Functional Unblinding and Mechanistic Uncertainty in Clinical Trials of Psychedelic-Assisted Treatments," *Current Treatment Options in Psychiatry* — [Springer](https://link.springer.com/article/10.1007/s40501-025-00371-y)
- **2019** · Carhart-Harris RL, Friston KJ, "REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics," *Pharmacological Reviews* 71(3):316-344 — [Wikipedia overview](https://en.wikipedia.org/wiki/REBUS) - **2021** · Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R และคณะ, "Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression," *New England Journal of Medicine* 384:1402-1411 — [NEJM](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032994) - **2022** · Goodwin GM และคณะ, "Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression," *New England Journal of Medicine* 387:1637-1648 — [NEJM](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206443) - **2025** · "Commentary on Methods for Addressing Functional Unblinding and Mechanistic Uncertainty in Clinical Trials of Psychedelic-Assisted Treatments," *Current Treatment Options in Psychiatry* — [Springer](https://link.springer.com/article/10.1007/s40501-025-00371-y)

The Mathematics of Disappointment

คณิตศาสตร์แห่งความผิดหวัง

A monkey sits in a primate chair with a thin electrode lowered into the middle of its brain, into a cluster of cells in the ventral tegmental area, a walnut-sized structure buried near the top of the brainstem. A tone sounds. A few hundred milliseconds later, a drop of apple juice arrives on the monkey's tongue. The electrode is listening to a single neuron, and that neuron does something odd. It does not fire when the juice hits the tongue. It fires when the tone sounds — before the juice has arrived at all. This was the observation, published on 14 March 1997 by Wolfram Schultz, a neurophysiologist at Cambridge, together with the computational theorists Peter Dayan and P. Read Montague, that rewired how neuroscience understood one of the brain's central chemical messengers.

ลิงตัวหนึ่งนั่งอยู่บนเก้าอี้สำหรับไพรเมต มีขั้วไฟฟ้าเส้นเล็กหยั่งลึกเข้าไปกลางสมอง สู่กลุ่มเซลล์ใน ventral tegmental area โครงสร้างขนาดเท่าลูกวอลนัทที่ฝังตัวอยู่ใกล้ยอดก้านสมอง เสียงสัญญาณดังขึ้น อีกไม่กี่ร้อยมิลลิวินาทีต่อมา หยดน้ำแอปเปิลก็ตกลงบนลิ้นของลิง ขั้วไฟฟ้ากำลังฟังเซลล์ประสาทเพียงเซลล์เดียว และเซลล์นั้นก็ทำอะไรบางอย่างที่แปลก มันไม่ส่งสัญญาณเมื่อน้ำผลไม้แต่ละลิ้น แต่ส่งสัญญาณตั้งแต่เสียงสัญญาณดังขึ้น ก่อนที่น้ำผลไม้จะมาถึงด้วยซ้ำ นี่คือข้อสังเกตที่ Wolfram Schultz นักสรีรวิทยาประสาทแห่ง Cambridge ตีพิมพ์เมื่อวันที่ 14 มีนาคม 1997 ร่วมกับนักทฤษฎีการคำนวณ Peter Dayan และ P. Read Montague งานชิ้นนี้เปลี่ยนความเข้าใจของประสาทวิทยาศาสตร์ที่มีต่อสารสื่อประสาทหลักตัวหนึ่งของสมองไปอย่างสิ้นเชิง

The old story about dopamine was simple and, it turns out, wrong in an interesting way. Dopamine was cast as the brain's pleasure chemical: reward comes in, dopamine goes up, pleasure is felt. Schultz's recordings, taken directly from single dopamine-producing cells in macaque monkeys performing juice-reward tasks, told a different and more precise story. A dopamine neuron does not report how good something feels. It reports how wrong the brain's prior guess was. Neuroscientists call this quantity reward prediction error, RPE for short — a signed number, calculated instant to instant, that says whether the world just delivered more, less, or exactly as much reward as was expected.

เรื่องเล่าดั้งเดิมเกี่ยวกับโดปามีนนั้นเรียบง่าย และในที่สุดก็พบว่าผิด แต่ผิดในแบบที่น่าสนใจ โดปามีนเคยถูกมองว่าเป็นสารเคมีแห่งความสุขของสมอง มีรางวัลเข้ามา โดปามีนพุ่งขึ้น และเกิดความรู้สึกเป็นสุข แต่ข้อมูลที่ Schultz บันทึกโดยตรงจากเซลล์สร้างโดปามีนเซลล์เดียวในลิงแสมระหว่างทำภารกิจรับรางวัลเป็นน้ำผลไม้ กลับเล่าเรื่องที่ต่างออกไปและแม่นยำกว่านั้น เซลล์ประสาทโดปามีนไม่ได้รายงานว่ามีสิ่งหนึ่งให้ความรู้สึกดีแค่ไหน แต่รายงานว่าการคาดเดาก่อนหน้าของสมองนั้นผิดไปมากแค่ไหนต่างหาก นักประสาทวิทยาเรียกปริมาณนี้ว่า ความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัล (reward prediction error) หรือย่อว่า RPE คือค่าตัวเลขที่มีทั้งบวกและลบ คำนวณในทุกขณะ เพื่อบอกว่าโลกเพิ่งให้รางวัลมากกว่า น้อยกว่า หรือพอดีกับที่คาดไว้

The pattern has three settings, and each one matters. When a reward arrives that was not predicted at all — juice with no warning tone — the dopamine neuron fires a burst above its resting rate. This is a positive prediction error: better than expected. When the tone reliably predicts the juice, and after enough trials the animal has learned that link, the neuron's response to the juice itself disappears. It fires normally at rest, because the juice was exactly as expected — zero error, nothing to report. And when the tone sounds and the juice is withheld, the neuron's firing rate drops below baseline, sometimes to a dead stop, precisely at the moment the juice should have appeared. This is a negative prediction error, the neural signature of the exact instant a specific expectation fails to be met. A neuron that stayed silent through the reward but suddenly dips at the missing reward is, in a very literal sense, coding for disappointment.

รูปแบบนี้มีสามลักษณะ และแต่ละลักษณะล้วนมีความหมาย เมื่อรางวัลมาถึงโดยไม่มี การบอกล่วงหน้าเลย เช่น น้ำผลไม้ที่ไม่มีเสียงสัญญาณเตือน เซลล์ประสาทโดปามีนจะ ยิ่งสัญญาณกระชากขึ้นเหนืออัตราปกติขณะพัก นี่คือการคลาดเคลื่อนเชิงบวก คือ ดี กว่าที่คาดไว้ เมื่อเสียงสัญญาณทำนายการมาถึงของน้ำผลไม้ได้แม่นยำ และหลังผ่านการ ทดลองมากพอจนสัตว์เรียนรู้ความเชื่อมโยงนี้แล้ว การตอบสนองของเซลล์ประสาทต่อ น้ำผลไม้เองก็จะหายไป มันยังสัญญาณตามปกติขณะพักเท่านั้น เพราะน้ำผลไม้เป็นไป ตามคาดพอดี ความคลาดเคลื่อนเป็นศูนย์ ไม่มีอะไรต้องรายงาน และเมื่อเสียงสัญญาณ ดังขึ้นแต่น้ำผลไม้ไม่มา อัตราการยิงสัญญาณของเซลล์ประสาทจะลดฮวบลงต่ำกว่า ระดับพื้นฐาน บางครั้งหยุดสนิท พอดีในจังหวะที่น้ำผลไม้ควรปรากฏ นี่คือการ คลาดเคลื่อนเชิงลบ ร่องรอยทางประสาทของช่วงเวลาที่มีความคาดหวังเฉพาะเจาะจง หนึ่งไม่เป็นจริง เซลล์ประสาทที่นิ่งเงียบตลอดช่วงได้รางวัล แต่กลับดิ่งลงทันทีเมื่อรางวัล หายไปนั้น กำลังเข้ารหัสความผิดหวังในความหมายที่ตรงตัวที่สุด

What made the 1997 paper more than a curious anatomical fact was that this three-part pattern matched, almost exactly, a mathematical object that already existed in a completely different field: reinforcement learning, a branch of computer science built around how a system should update its behavior when outcomes don't match predictions. The relevant algorithm is called temporal-difference learning, and its central term is defined the same way the dopamine signal behaves — the difference between reward received and reward predicted, calculated at each step and used to update the prediction for next time. Schultz, Dayan and Montague showed that dopamine firing did not just resemble this term loosely. It tracked it, including a subtler feature: as an animal learns that a tone predicts juice, the dopamine burst does not stay locked to the juice. Trial by trial, it migrates backward in time, away from the reward and onto the earliest reliable cue that predicts it. The brain is not rewarding the outcome. It is updating a forecast, and dopamine is the chemical trace of that update happening.

สิ่งที่ทำให้บทความปี 1997 เป็นมากกว่าข้อเท็จจริงทางกายวิภาคที่น่าสนใจเฉยๆ ก็คือรูปแบบสามส่วนนี้ตรงกันเกือบสมบูรณ์กับวัตถุทางคณิตศาสตร์ที่มีอยู่แล้วในอีกสาขาหนึ่งโดยสิ้นเชิง นั่นคือ reinforcement learning สาขาหนึ่งของวิทยาการคอมพิวเตอร์ที่ศึกษาว่าระบบควรปรับพฤติกรรมอย่างไรเมื่อผลลัพธ์ไม่ตรงกับที่ทำนายไว้ อัลกอริทึมที่เกี่ยวข้องเรียกว่า temporal-difference learning และตัวแปรหลักของมันถูกนิยามแบบเดียวกับพฤติกรรมของสัญญาณโดปามีนเป๊ะ คือผลต่างระหว่างรางวัลที่ได้รับจริงกับรางวัลที่คาดหวัง คำนวณในทุกขั้นตอนแล้วนำไปปรับปรุงการทำนายครั้งถัดไป Schultz, Dayan และ Montague แสดงให้เห็นว่าการยิงสัญญาณของโดปามีนไม่ได้แค่คล้ายกับตัวแปรอย่างหลวมๆ แต่ติดตามมันอย่างแนบสนิท รวมถึงรายละเอียดที่ละเอียดอ่อนกว่านั้นด้วย เมื่อสัตว์เรียนรู้ว่าเสียงสัญญาณทำนายน้ำผลไม้ สัญญาณโดปามีนจะไม่ค้างอยู่ที่จังหวะได้รางวัลอีกต่อไป แต่จะค่อยๆ เคลื่อนถอยหลังไปตามเวลา ที่ละการทดลองห่างจากรางวัลไปจับที่สัญญาณบ่งชี้แรกสุดที่ทำนายรางวัลได้อย่างเชื่อถือได้ สมองไม่ได้กำลังให้รางวัลแก่ผลลัพธ์ แต่กำลังปรับปรุงการพยากรณ์ต่างหาก และโดปามีนคือร่องรอยทางเคมีของการปรับปรุงนั้นขณะที่มันกำลังเกิดขึ้น

This reframes what dopamine is doing during hope. Hope, described this way, is not a mood sitting somewhere in the chest. It is a live prediction about a future reward, held by neural populations that are constantly comparing what is expected against what actually shows up, and it is testable at the level of single cells firing in milliseconds. Disappointment is the same computation with the sign flipped: not an emotion imposed from outside the calculation, but the calculation itself, when the number comes out negative. A person who says "I got my hopes up" is describing, more literally than the phrase suggests, a real prediction that was carried forward by a population of midbrain neurons and then had to be corrected against experience.

สิ่งนี้ปรับความเข้าใจใหม่ทั้งหมดว่าโดปามีนทำอะไรอยู่ในช่วงเวลาแห่งความหวัง ความหวังเมื่อมองแบบนี้ไม่ใช่อารมณ์ที่ลอยอยู่แถวอก แต่เป็นการคาดการณ์สุดๆ เกี่ยวกับรางวัลในอนาคต ซึ่งกลุ่มเซลล์ประสาทคอยประคองไว้ด้วยการเปรียบเทียบสิ่งที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจริงอยู่ตลอดเวลา และตรวจสอบได้จริงถึงระดับการยิงสัญญาณของเซลล์เดียวในหน่วยมิลลิวินาที ความผิดหวังคือการคำนวณเดียวกันนี้เพียงแต่กลับเครื่องหมายไม่ใช่อารมณ์ที่ปะเข้ามาจากภายนอกการคำนวณ แต่คือตัวการคำนวณเองเมื่อผลลัพธ์ออกมาเป็นลบ คนที่พูดว่า "ฉันตั้งความหวังไว้สูงไปหน่อย" กำลังบรรยายบางอย่างที่ตรงตัวยิ่งกว่าที่วลีนั้นฟังดู นั่นคือการคาดการณ์จริงๆ ที่ถูกส่งต่อโดยกลุ่มเซลล์ประสาทกลางสมอง แล้วต้องถูกแก้ไขให้ตรงกับประสบการณ์ที่เกิดขึ้นจริง

It would be tidy to end there, but the neuroscience is not fully settled, and the tidiness would be dishonest. A second research program, led by Kent Berridge and Terry Robinson at the University of Michigan, has spent decades making the case that dopamine's primary job is something else: not learning, and not pleasure either, but what they call incentive salience — colloquially, "wanting." In their experiments, drugs that manipulate dopamine change how hard an animal will work to get a reward, without changing the animal's facial and postural signs of enjoying the reward once it arrives — the orofacial equivalent of a grimace or a satisfied lip-smack, which is used as a proxy for hedonic "liking." Wanting and liking can be pulled apart pharmacologically. Neither one, on this account, is quite the same thing as the prediction-error signal Schultz recorded. The field currently holds three candidate roles for the same molecule — liking, learning, wanting — in active, unresolved tension, rather than a single settled story. Anyone who tells the dopamine story as fully closed is skipping a genuine scientific argument still being fought out in labs on both sides of the Atlantic.

จะดีไม่น้อยถ้าเรื่องจบลงตรงนี้ได้ แต่ประสาทวิทยาศาสตร์ยังไม่ถึงข้อสรุปที่แน่ชัด และความเรียบร้อยแบบนั้นคงไม่เชื่อตรงนัก งานวิจัยสายที่สอง นำโดย Kent Berridge และ Terry Robinson แห่ง University of Michigan ใช้เวลาหลายสิบปีเสนอว่าหน้าที่หลักของโดปามีนอาจเป็นอย่างอื่นไปเลย ไม่ใช่การเรียนรู้ และไม่ใช่ความสุขด้วย แต่เป็นสิ่งที่พวกเขาเรียกว่า incentive salience หรือพูดง่ายๆ ว่า "ความอยาก" (wanting) ในการทดลองของพวกเขา ยาที่ไปจัดการกับโดปามีนเปลี่ยนได้ว่าสัตว์จะพยายามมากแค่ไหนเพื่อให้ได้รางวัลมา โดยไม่ได้เปลี่ยนสัญญาณทางสีหน้าและท่าทางที่บ่งบอกความเพลิดเพลินเมื่อได้รางวัลนั้นมาครองแล้ว เทียบเท่ากับสีหน้ายิ้มหรือเลียริมฝีปากด้วยความพอใจ ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของ "ความชอบ" (liking) ในเชิงสุขนิยม ความอยากกับความชอบแยกออกจากกันได้ด้วยวิธีทางเภสัชวิทยา และตามมุมมองนี้ ทั้งสองอย่างต่างก็ไม่ใช่สิ่งเดียวกันกับสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลที่ Schultz บันทึกไว้ขณะนี้ในวงการจึงมีบทบาทที่เป็นไปได้สามแบบสำหรับโมเลกุลตัวเดียวกัน ความชอบ การเรียนรู้ ความอยาก ซึ่งยังคงตึงเครียดและหาข้อยุติไม่ได้ ไม่ใช่เรื่องเล่าเดียวที่ปิดจบแล้ว ใครก็ตามที่เล่าเรื่องโดปามีนราวกับมันจบสมบูรณ์แล้ว กำลังข้ามข้อโต้แย้งทางวิทยาศาสตร์จริงๆ ที่ยังคงถกเถียงกันอยู่ในห้องแล็บทั้งสองฝั่งแอตแลนติก

When the Prediction Stops Updating

เมื่อการคาดการณ์หยุดอัปเดต

The clinical stakes of this argument became sharper in 2018, when Kumar and colleagues put people with major depressive disorder into an fMRI scanner and had them perform a reinforcement-learning task while a computed prediction-error signal was tracked in the striatum, a reward-processing region that receives heavy dopaminergic input from the midbrain, and in the connection between the striatum and the ventral tegmental area itself. In depressed participants, that signal was blunted — smaller, flatter, less responsive to the difference between what was expected and what occurred — compared with healthy controls. The blunting was not fixed; it scaled with the number of depressive episodes a person had already had, worse in those with a longer history, and weaker RPE signaling was associated with a poorer subsequent response to cognitive behavioral therapy, a form of talk therapy that depends on a person's capacity to notice and update predictions about the world.

เดิมพันทางคลินิกของข้อถกเถียงนี้ชัดเจนขึ้นมากในปี 2018 เมื่อ Kumar และคณะนำผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดรุนแรงเข้าเครื่องสแกน fMRI แล้วให้ทำภารกิจการเรียนรู้แบบเสริมแรง พร้อมกับติดตามสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลที่คำนวณได้ทั้งใน striatum ซึ่งเป็นบริเวณประมวลผลรางวัลที่รับสัญญาณโดปามีนจำนวนมากจากสมองส่วนกลาง และในเส้นทางเชื่อมต่อระหว่าง striatum กับ ventral tegmental area โดยตรง ในกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้า สัญญาณนี้ที่ลดลงอย่างชัดเจน คือเล็กน้อย แบนราบกว่า และตอบสนองต่อช่องว่างระหว่างสิ่งที่คาดหวังไว้กับสิ่งที่เกิดขึ้นจริงน้อยลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี ความที่นี้ไม่คงที่ แต่แปรผันตามจำนวนครั้งของอาการซึมเศร้าที่แต่ละคนเคยเป็นมาก่อน ยังมีประวัติยาวนานยิ่งแย่ลง และสัญญาณ RPE ที่อ่อนกว่ายังสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการบำบัดความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy) ในเวลาต่อมาที่แย่กว่าด้วย ซึ่งเป็นการบำบัดด้วยการพูดคุยที่ต้องอาศัยความสามารถของผู้ป่วยในการสังเกตและปรับปรุงการคาดการณ์ที่มีต่อโลก

Read plainly, this suggests something specific and mechanistic about the flatness that people in depression often describe: not merely a low mood layered on top of ordinary thinking, but a change in the rate at which the brain's core forecasting signal updates itself when good things happen or fail to happen. If the neuron that should burst at unexpected good news barely moves, then the felt experience of "nothing feels different, nothing feels like it matters" is not a failure of willpower or a distortion of judgment. It is a measurable dampening in a system that, in a non-depressed brain, is built to jolt awake at exactly this kind of update. This blunted signal is not unique to depression — related disruptions in reward-prediction-error processing have also been reported in schizophrenia, and a 2019 meta-analysis in Translational Psychiatry situates the striatal finding within a broader, only partly specific pattern of reward-circuit abnormality across mood and psychotic disorders. The finding is real and replicated at the group level; it is not yet a diagnostic fingerprint for depression alone.

อ่านตรงๆ แล้ว สิ่งนี้ชี้ให้เห็นบางอย่างที่เฉพาะเจาะจงและอธิบายได้ในเชิงกลไก เกี่ยวกับความรู้สึกราบเรียบที่คนเป็นซึมเศร้ามักบรรยายถึง นี่ไม่ใช่แค่อารมณ์หม่นที่ซ่อนทับอยู่บนความคิดปกติ แต่เป็นการเปลี่ยนแปลงในอัตราที่สัญญาณพยากรณ์หลักของสมองปรับตัวเองเมื่อมีเรื่องดีเกิดขึ้นหรือไม่เกิดขึ้น ถ้าเซลล์ประสาทที่ควรกระชากขึ้นเมื่อเจอข่าวดีที่ไม่คาดคิดกลับแทบไม่ขยับเลย ความรู้สึกที่ว่า "ไม่มีอะไรต่างไปจากเดิม ไม่มีอะไรรู้สึกที่สำคัญ" ก็ไม่ใช่ความล้มเหลวของกำลังใจหรือการบิดเบือนการตัดสินใจ แต่เป็นการที่สัญญาณที่วัดได้จริงในระบบซึ่งในสมองที่ไม่ซึมเศร้าถูกออกแบบมาให้สะดุ้งตื่นพอดีกับการปรับปรุงข้อมูลแบบนี้ สัญญาณที่ต่อลงนี้ไม่ได้พบเฉพาะในโรคซึมเศร้าเท่านั้น ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกันในการประมวลผลความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลยังถูกรายงานในโรคจิตเภทด้วย และการวิเคราะห์ห่อภิมาณปี 2019 ใน Translational Psychiatry ก็จัดวางข้อค้นพบใน striatum นี้ไว้ในภาพที่กว้างกว่าเดิม เป็นรูปแบบความผิดปกติของวงจรรางวัลที่จำเพาะเพียงบางส่วนและครอบคลุมทั้งกลุ่มโรคทางอารมณ์และโรคจิต ข้อค้นพบนี้เป็นเรื่องจริงและทำซ้ำได้ในระดับกลุ่ม แต่ยังไม่ใช่ว่าลายนิ้วมือเฉพาะสำหรับการวินิจฉัยโรคซึมเศร้าเพียงอย่างเดียว

None of this reduces hope to a chemical, and none of it reduces disappointment to a malfunction. It locates both inside a system that can be measured, that updates according to describable rules, and that in some people, for some stretch of time, updates less than it should.

ไม่มีสิ่งใดในนี้ลดทอนความหวังให้เหลือแค่สารเคมี และไม่มีสิ่งใดลดทอนความผิดหวังให้เหลือแค่ความผิดปกติ มันเพียงวางทั้งสองอย่างไว้ในระบบหนึ่งที่วัดผลได้ ที่ปรับตัวตามกฎซึ่งอธิบายได้ และในบางคน ในบางช่วงเวลา ระบบนี้ปรับตัวน้อยกว่าที่ควรจะเป็น

It also explains something about why disappointment can feel disproportionate to its trigger. The size of a prediction-error signal depends not on how bad an outcome is in some absolute sense, but on the gap between what was expected and what arrived. A small setback following a confidently held expectation can generate a larger negative signal than a genuinely large loss that was already anticipated. This is not irrationality layered on top of the computation — it is the computation working exactly as designed, on a scale calibrated to expectation rather than to any external measure of severity. A missed message from someone whose reply felt certain can register, in this system, as a sharper event than a setback that was seen coming from a distance and priced in long before it happened.

มันยังอธิบายด้วยว่าทำไมความผิดหวังบางครั้งจึงรู้สึกไม่ได้สัดส่วนกับสิ่งที่ก่อให้เกิดมันขึ้น ขนาดของสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายไม่ได้ขึ้นอยู่กับว่าผลลัพธ์นั้นแย่มากแค่ไหนในเชิงสัมบูรณ์ แต่ขึ้นอยู่กับช่องว่างระหว่างสิ่งที่คาดหวังไว้กับสิ่งที่เกิดขึ้นจริงต่างหาก ความสะดุดเล็กๆ ที่ตามหลังความคาดหวังซึ่งเชื่อมั่นเต็มที่ อาจสร้างสัญญาณลบที่ใหญ่กว่าความสูญเสียครั้งใหญ่ที่มองเห็นมาแต่ไกลและเตรียมใจไว้ล่วงหน้าแล้วเสียอีก นี่ไม่ใช่ความไร้เหตุผลที่แอบแฝงอยู่ในการคำนวณ แต่คือการคำนวณที่ทำงานตรงตามที่ออกแบบไว้เป๊ะ บนมาตราส่วนที่ปรับเทียบตามความคาดหวัง ไม่ใช่ตามความรุนแรงที่วัดจากภายนอก ข้อความที่ไม่ตอบกลับมาจากคนที่เรารู้สึกมั่นใจว่าเขาต้องตอบแน่ๆ จึงอาจลงทะเบียนในระบบนี้เป็นเหตุการณ์ที่แหลมคมกว่าความสูญเสียที่เรามองเห็นมาแต่ไกล และทำใจไว้นานแล้วก่อนที่จะมันจะเกิดขึ้นจริง

Overtaken if: a well-powered, independently replicated study finds that striatal or midbrain reward-prediction-error signaling in major depressive disorder is statistically indistinguishable from healthy controls once episode count, medication status, and task design are properly matched — showing the blunted-RPE finding was an artifact of confounds rather than a real feature of the depressed state.

พลิกกลับได้หาก: การศึกษาที่มีกำลังทางสถิติเพียงพอและได้รับการทำซ้ำโดยอิสระ พบว่าสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลใน striatum หรือ midbrain ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดรุนแรง ไม่ต่างจากกลุ่มควบคุมสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อควบคุมจำนวนครั้งของอาการ สถานะการใช้ยา และการออกแบบภารกิจให้ตรงกัน อย่างเหมาะสมแล้ว อันจะแสดงว่าข้อค้นพบเรื่อง RPE ที่ที่ตอลงนั้นเป็นผลจากปัจจัยกวน ไม่ใช่คุณลักษณะที่แท้จริงของภาวะซึมเศร้า

Sources - **1997** · Schultz, Dayan & Montague, "A Neural Substrate of Prediction and Reward" — [Science](<https://www.science.org/doi/10.1126/science.275.5306.1593>) - **2016** · Schultz, "Dopamine reward prediction error coding" — [Dialogues in Clinical Neuroscience](<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz>) - **2018** · Kumar et al., "Impaired reward prediction error encoding and striatal-midbrain connectivity in depression" — [Neuropsychopharmacology / Nature](<https://www.nature.com/articles/s41386-018-0032-x>) - **2018** · "Neural correlates of weighted reward prediction error during reinforcement learning classify response to cognitive behavioral therapy in depression" — [Science Advances](<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aav4962>) - **2019** · "Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit" — [Translational Psychiatry](<https://www.nature.com/articles/s41398-019-0644-x>)

แหล่งข้อมูล - **1997** · Schultz, Dayan & Montague, "A Neural Substrate of Prediction and Reward" — [Science](<https://www.science.org/doi/10.1126/science.275.5306.1593>) - **2016** · Schultz, "Dopamine reward prediction error coding" — [Dialogues in Clinical Neuroscience](<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz>) - **2018** · Kumar et al., "Impaired reward prediction error encoding and striatal-midbrain connectivity in depression" — [Neuropsychopharmacology / Nature](<https://www.nature.com/articles/s41386-018-0032-x>) - **2018** · "Neural correlates of weighted reward prediction error during reinforcement learning classify response to cognitive behavioral therapy in depression" — [Science Advances](<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aav4962>) - **2019** · "Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit" — [Translational Psychiatry](<https://www.nature.com/articles/s41398-019-0644-x>)

The Logic of Giving Up

ตรรกะของการยอมจำนน

In 1967, at the University of Pennsylvania, Martin Seligman and Steven Maier ran two experiments on dogs that would spend the next fifty years in nearly every introductory psychology textbook printed. In the first phase, dogs were placed in a harness and given a series of electric shocks. One group could stop the shock by pressing a panel with their nose. A second group, yoked to the first, received exactly the same shocks, on the same schedule, but nothing they did changed anything — the shock stopped only when the first dog's panel-press stopped it, on a schedule the yoked dog could not affect. A third group received no shock at all. Later, all three groups were moved to a shuttle box, a simple two-compartment chamber with a low barrier between the sides, where escape from a new shock required nothing more than jumping over that barrier. Dogs that had been able to control the original shock learned to jump the barrier almost immediately, as did the dogs who had never been shocked. The yoked dogs, the ones whose earlier shocks were completely uncontrollable, mostly did not jump. They lay down. They whined. They absorbed the shock instead of escaping a barrier that was, physically, trivial to clear.

ในปี 1967 ที่ University of Pennsylvania Martin Seligman และ Steven Maier ทำการทดลองสองชุดกับสุนัข ซึ่งต่อมาอีกห้าสิบปีจะปรากฏอยู่ในตำราจิตวิทยาเบื้องต้นแทบทุกเล่มที่พิมพ์ออกมา ในระยะแรก สุนัขถูกรัดสายรัดไว้แล้วปล่อยกระแสไฟฟ้าช็อตเป็นชุดๆ กลุ่มหนึ่งหยุดการช็อตได้เองด้วยการใช้จมูกกดแผง อีกกลุ่มหนึ่งถูกจับคู่ไว้กับกลุ่มแรก ได้รับไฟช็อตเท่ากันทุกประการในจังหวะเดียวกัน แต่ไม่ว่าจะทำอะไรก็ไม่เปลี่ยนอะไรเลย ไฟจะหยุดก็ต่อเมื่อสุนัขกลุ่มแรกกดแผงหยุดมันเท่านั้น ตามจังหวะที่สุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่ไม่มีทางควบคุมได้ ส่วนกลุ่มที่สามไม่ถูกช็อตเลย ต่อมาทั้งสามกลุ่มถูกย้ายไปยังกล่องกระโดดหนี (shuttle box) ซึ่งเป็นห้องสองช่องแบบง่ายๆ มีสิ่งกั้นเตี้ยๆ คั่นกลาง การจะหนีไฟช็อตรอบใหม่ต้องทำแค่กระโดดข้ามสิ่งกั้นนั้นไป สุนัขที่เคยควบคุมไฟช็อตรอบแรกได้เรียนรู้จะกระโดดข้ามแทบจะทันที เช่นเดียวกับสุนัขที่ไม่เคยถูกช็อตมาก่อนเลย ส่วนสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่ กลุ่มที่ไฟช็อตครั้งก่อนควบคุมไม่ได้เลยนั้น ส่วนใหญ่ไม่กระโดด พวกมันนอนหมอบลง ร้องคราง ยอมรับไฟช็อตแทนที่จะหนีข้ามสิ่งกั้นที่ในทางกายภาพแล้วง่ายจะข้ามแสนง่าย

The numbers were stark. Across the two experiments — 24 and 27 mongrel dogs, with a final eight or nine animals per group after standard exclusions — the yoked group's average escape latency in the shuttle box was 48.22 seconds, against 27.00 seconds for the dogs who had controlled their earlier shock and 25.93 seconds for the untreated controls. The yoked dogs failed to escape an average of 7.25 times, compared with 2.63 and 2.25 failures in the other two groups. Seventy-five percent of the yoked dogs failed to escape on nine or more of ten trials; among the other two groups, essentially none did. The effect was not a one-off panic — it held up in five of six dogs retested a full week later. A second experiment showed that dogs given prior experience with controllable shock were protected from developing the effect even after later exposure to inescapable shock, as if the earlier lesson about control had been banked and carried forward.

ตัวเลขที่ได้มันชัดเจนมาก จากการทดลองทั้งสองชุด สุนัขพันธุ์ผสมจำนวน 24 และ 27 ตัว เหลือสัตว์ทดลองกลุ่มละแปดถึงเก้าตัวหลังตัดตัวที่ไม่เข้าเกณฑ์ออกตามมาตรฐาน กลุ่มที่ถูกจับคู่ใช้เวลาเฉลี่ยในการหนีในกล่องกระโดดหนีอยู่ที่ 48.22 วินาที เทียบกับ 27.00 วินาทีของสุนัขที่เคยควบคุมไฟช็อตของตัวเองได้ และ 25.93 วินาทีของกลุ่มควบคุมที่ไม่เคยถูกช็อต สุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่หนีไม่สำเร็จเฉลี่ย 7.25 ครั้ง เทียบกับ 2.63 และ 2.25 ครั้งในอีกสองกลุ่ม ร้อยละ 75 ของสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่หนีไม่สำเร็จ 9 ครั้งขึ้นไป จากการทดสอบ 10 ครั้ง ขณะที่อีกสองกลุ่มแทบไม่มีตัวไหนเป็นแบบนี้เลย ผลลัพธ์นี้ไม่ใช่อาการตื่นตระหนกชั่วครั้งชั่วคราว เพราะยังคงพบในสุนัข 5 จาก 6 ตัวที่นำมาทดสอบซ้ำอีกครั้งหนึ่งสัปดาห์ให้หลัง การทดลองที่สองยังแสดงว่าสุนัขที่มีประสบการณ์ควบคุมไฟช็อตมาก่อนจะได้รับการปกป้องจากภาวะนี้ แม้จะต้องเจอไฟช็อตที่ควบคุมไม่ได้ในภายหลังก็ตาม ราวกับว่าบทเรียนเรื่องการควบคุมที่เรียนมาก่อนหน้านั้นถูกเก็บสะสมไว้ และพกดิตตัวมาใช้ต่อ

Seligman and Maier's interpretation, which is the version that made it into the textbooks, was that the yoked dogs had learned something: specifically, that their actions did not matter. This state — later named learned helplessness — was framed as an acquired belief, laid down by repeated experience of futility, that then generalized to a new situation where futility no longer applied. It was an elegant, disturbing idea, and it fit naturally onto human experience: depression looked, on this account, like a mind that had correctly learned, in one domain, that effort was pointless, and then wrongly applied that lesson everywhere else. For decades, this was simply what "learned helplessness" meant.

การตีความของ Seligman และ Maier ซึ่งเป็นเวอร์ชันที่ถูกบรรจุลงตำราเรียน คือสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่ได้เรียนรู้บางอย่างขึ้นมา นั่นคือการกระทำของพวกมันไม่มีผลอะไรเลย ภาวะนี้ ซึ่งภายหลังถูกเรียกว่า ภาวะสิ้นหวังที่เกิดจากการเรียนรู้ (learned helplessness) ถูกวางกรอบไว้ว่าเป็นความเชื่อที่ได้มาจากประสบการณ์ซ้ำๆ ของความไร้ผล แล้วจึงลามไปทั่วถึงสถานการณ์ใหม่ที่ความไร้ผลนั้นใช้ไม่ได้อีกต่อไป มันเป็นความคิดที่ทั้งดงามและน่าสะพรึงกลัวในเวลาเดียวกัน และแนบเนียนเข้ากับประสบการณ์ของมนุษย์ได้ อย่างเป็นธรรมชาติ กล่าวคือ ภาวะซึมเศร้าถูกมองว่าเป็นจิตใจที่เรียนรู้อย่างถูกต้องในเรื่องหนึ่งว่าความพยายามนั้นไร้ประโยชน์ แล้วนำบทเรียนนั้นไปใช้อย่างผิดที่ผิดทางกับเรื่องอื่นๆ ทั้งหมด นี่คือความหมายของคำว่า "ภาวะสิ้นหวังที่เกิดจากการเรียนรู้" มาตลอดหลายสิบปี

It was also, the two men who invented it eventually concluded, backwards.

และสุดท้าย สองคนที่เป็นผู้คิดค้นมันขึ้นมาเองก็สรุปว่า มันกลับตาลปัตรไปหมด

The Reversal, and What Actually Sits Underneath It

การพลิกกลับ และสิ่งที่แท้จริงซ่อนอยู่เบื้องหลัง

In 2016, in a paper in Psychological Review titled "Learned Helplessness at Fifty: Insights From Neuroscience," Maier and Seligman revisited their own fifty-year-old finding in light of decades of intervening rodent circuit work — much of it from Maier's own laboratory — and reversed the causal arrow at the center of the theory. The passivity itself, they now argued, is not something learned at all. It is the default. Prolonged, uncontrollable aversive stimulation drives serotonergic activation of the dorsal raphe nucleus, a small cluster of cells in the brainstem that is one of the brain's principal sources of the neurotransmitter serotonin, and that activation is sufficient on its own to produce the entire behavioral signature of helplessness: reduced movement, reduced exploration, a flattened appetite, a blunted response to reward. No association needs to be formed. No lesson needs to be drawn. The nervous system's baseline answer to prolonged, uncontrollable threat is to shut down, and it will do this whether or not the animal has drawn any conclusion about the world.

ในปี 2016 ในบทความชื่อ "Learned Helplessness at Fifty: Insights From Neuroscience" ที่ตีพิมพ์ในวารสาร Psychological Review Maier และ Seligman กลับไปทบทวนข้อค้นพบของตัวเองเมื่อห้าสิบปีก่อน โดยอาศัยงานวิจัยวงจรประสาทในสัตว์ฟันแทะที่สะสมมาหลายทศวรรษระหว่างนั้น ส่วนใหญ่มาจากห้องแล็บของ Maier เอง แล้วพลิกทิศทางความเป็นเหตุเป็นผลที่เป็นแกนกลางของทฤษฎีทั้งหมด ตัวภาวะเฉื่อยชานั้นเอง พวกเขาแย้งในตอนนี่ว่าไม่ใช่สิ่งที่เรียนรู้มาเลยแม้แต่น้อย แต่มันคือสภาวะตั้งต้น การถูกกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าที่ไม่พึงประสงค์อย่างยืดยื้อและควบคุมไม่ได้ จะไปกระตุ้นการทำงานของเซโรโทนินใน dorsal raphe nucleus ซึ่งเป็นกลุ่มเซลล์เล็กๆ ในก้านสมองที่เป็นแหล่งผลิตสำคัญของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน และการกระตุ้นนั้นเพียงอย่างเดียวก็เพียงพอจะก่อรูปแบบพฤติกรรมทั้งหมดของภาวะสิ้นหวังขึ้นมา ได้แก่ การเคลื่อนไหวที่ลดลง การสำรวจที่ลดลง ความอยากอาหารที่แบนราบลง และการตอบสนองต่อรางวัลที่ลดลง ไม่ต้องการสร้างความเชื่อมโยงใดๆ ไม่ต้องการสรุปบทเรียนใดๆ ทั้งสิ้น คำตอบพื้นฐานของระบบประสาทต่อภัยคุกคามที่ยืดยื้อและควบคุมไม่ได้ คือการปิดตัวลง และมันจะทำเช่นนั้นไม่ว่าสัตว์ตัวนั้นจะสรุปอะไรเกี่ยวกับโลกไว้หรือไม่ก็ตาม

The evidence for this is not merely correlational. Lesioning the dorsal raphe nucleus — physically damaging it — abolishes the classic helplessness signature, even while the animal is still being exposed to the same uncontrollable stressor that would otherwise have produced it. Pharmacologically blocking the dorsal raphe's serotonergic output does the same thing. If passivity required a learned association, removing a brainstem nucleus should not touch it; instead, removing this one nucleus turns the passivity off almost completely, which is the signature of a hard-wired reflex, not a lesson.

หลักฐานในเรื่องนี้ไม่ได้เป็นแค่ความสัมพันธ์เชิงสหสัมพันธ์เท่านั้น การทำลายเนื้อเยื่อ dorsal raphe nucleus โดยตรง คือทำความเสียหายทางกายภาพให้กับมัน ทำให้รูปแบบพฤติกรรมสิ้นหวังแบบคลาสสิกหายไปทั้งหมด ทั้งที่สัตว์ยังคงเจอกับตัวกระตุ้นความเครียดที่ควบคุมไม่ได้ตัวเดิมซึ่งปกติจะก่อให้เกิดภavnะนั้นอยู่ การปิดกั้นการหลั่งเซโรโทนินจาก dorsal raphe ด้วยวิธีทางเภสัชวิทยาก็ให้ผลแบบเดียวกัน หากภาวะเฉื่อยชาต้องอาศัยความเชื่อมโยงที่เรียนรู้มา การเอานิวเคลียสหนึ่งจุดในก้านสมองออกไปก็ไม่ควรมีผลอะไรกับมัน แต่ในความเป็นจริง การเอานิวเคลียสจุดนี้ออกกลับปิดภาวะเฉื่อยชาลงเกือบสนิท ซึ่งเป็นลายเซ็นของปฏิกิริยาสะท้อนที่ถูกเดินสายไว้ตั้งแต่ต้น ไม่ใช่บทเรียนที่เรียนรู้มา

So if passivity is not learned, what explains the dogs that escaped fine — the ones who had earlier been able to control their shock? Maier and Seligman's answer is the part of the 2016 paper that carries the real weight, because it relocates what "learning" means in this story rather than deleting it. What those dogs had learned was not helplessness. It was control. Specifically, the ventromedial prefrontal cortex, a region at the front of the brain involved in evaluating outcomes and regulating other structures below it, learns to detect when a stressor is controllable — when an animal's own actions actually change what happens to it. Once that detection is in place, the ventromedial prefrontal cortex does something active: it reaches down and inhibits the dorsal raphe nucleus, suppressing the passivity-driving signal that would otherwise switch on by default. Passivity is the floor everyone starts from. Agency is not the floor — it is a top-down override, acquired through experience of actually having control, that has to be actively maintained by one brain region holding another one in check.

ถ้าอย่างนั้น ถ้าภาวะเฉื่อยชาไม่ใช่สิ่งที่เรียนรู้มา แล้วอะไรอธิบายสุนัขที่หนีได้สำเร็จด้วยดี กลุ่มที่เคยควบคุมไฟช็อตของตัวเองได้ก่อนหน้านี้ คำตอบของ Maier และ Seligman คือส่วนของบทความปี 2016 ที่มีน้ำหนักที่สุด เพราะมันไม่ได้ตัดคำว่า "การเรียนรู้" ออกไปจากเรื่องนี้ เพียงแต่ย้ายตำแหน่งความหมายของมันเสียใหม่ สิ่งที่สุนัขกลุ่มนั้นเรียนรู้ไม่ใช่ความสิ้นหวัง แต่คือการควบคุม กล่าวโดยเจาะจง ventromedial prefrontal cortex ซึ่งเป็นบริเวณด้านหน้าของสมองที่ทำหน้าที่ประเมินผลลัพธ์และกำกับโครงสร้างอื่นที่อยู่ต่ำกว่า จะเรียนรู้ที่จะตรวจจับว่าเมื่อไรตัวกระตุ้นความเครียดนั้นควบคุมได้ คือเมื่อไรที่การกระทำของตัวเองเปลี่ยนแปลงสิ่งที่เกิดขึ้นกับมันได้จริงๆ เมื่อการตรวจจับนี้ตั้งขึ้นมาแล้ว ventromedial prefrontal cortex จะลงมือทำบางอย่างเชิงรุก คือส่งสัญญาณลงไปยับยั้ง dorsal raphe nucleus กดสัญญาณที่ขับเคลื่อนความเฉื่อยชาซึ่งปกติจะเปิดขึ้นเองโดยอัตโนมัติ ภาวะเฉื่อยชาคือพื้นฐานที่ทุกคนเริ่มต้นจากตรงนั้น ความสามารถในการกระทำ (agency) ไม่ใช่พื้นฐาน มันคือกลไกการควบคุมจากบนลงล่างที่ได้มาจากประสบการณ์ของการมีอำนาจควบคุมจริงๆ และต้องอาศัยการรักษาไว้อย่างต่อเนื่องโดยสมองส่วนหนึ่งคอยกดสมองอีกส่วนหนึ่งไว้ไม่ให้ทำงาน

This is worth sitting with directly, because it is easy to misread and the misreading does real damage. It would be a serious distortion to take this circuit and conclude that a person in despair has simply "failed to learn" the override — as if calm, functioning agency were the natural resting state that a stronger or more disciplined mind would have reached, and its absence were a personal shortfall. The 2016 findings say close to the opposite. Passivity is not a deficit relative to some natural baseline of confident action; it is the baseline. The dorsal raphe's shutdown response is not a malfunction — it is what every mammalian nervous system does by default under prolonged, uncontrollable threat, dogs and humans included. What is unusual, biologically, is not the shutdown. What is unusual — what has to be built, circuit by circuit, and then actively sustained — is the override that keeps the shutdown from happening. A person who has not had enough experience of real control, or whose vmPFC-to-raphe brake is for any reason not engaging, is not failing to do something easy that others manage effortlessly. They are missing an acquired suppression of a response that is, underneath everything, the species-typical one.

ตรงนี้ควรค่าแก่การหยุดคิดให้ถี่ถ้วน เพราะเป็นจุดที่เข้าใจผิดได้ง่าย และความเข้าใจผิดนั้นก่อความเสียหายได้จริง การหยิบวงจรนี้มาสรุปว่าคนที่กำลังสิ้นหวังเป็นเพียงคนที่ "เรียนรู้กลไกควบคุมนั้นไม่สำเร็จ" ถือเป็นการบิดเบือนอย่างร้ายแรง ราวกับว่าความสามารถในการกระทำที่สงบและทำงานได้ปกตินั้นคือสถานะตั้งต้นตามธรรมชาติที่จิตใจซึ่งแข็งแกร่งกว่าหรือมีวินัยกว่ายอมไปถึงได้ และการที่มันขาดหายไปคือความบกพร่องส่วนตัวของใครคนหนึ่ง สิ่งที่ข้อค้นพบปี 2016 บอกนั้นเกือบจะตรงข้ามกันเลย ภาวะเฉื่อยชาไม่ใช่ความบกพร่องเมื่อเทียบกับสถานะตั้งต้นตามธรรมชาติของการกระทำที่มั่นใจ มันคือสถานะตั้งต้นนั่นเอง การตอบสนองด้วยการปิดตัวของ dorsal raphe ไม่ใช่ความผิดปกติ แต่คือสิ่งที่ระบบประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดทำโดยปริยายเมื่อเจอภัยคุกคามที่ยืดเยื้อและควบคุมไม่ได้ ทั้งสุนัขและมนุษย์รวมอยู่ด้วย สิ่งที่ผิดปกติในทางชีววิทยาไม่ใช่การปิดตัวนั้น สิ่งที่ผิดปกติ สิ่งที่ต้องถูกสร้างขึ้นที่สมองแล้วรักษาไว้อย่างต่อเนื่อง คือกลไกการควบคุมที่คอยกันไม่ให้เกิดการปิดตัวนั้นเกิดขึ้น คนที่ไม่เคยมีประสบการณ์การควบคุมจริงมากพอ หรือคนที่เบรคจาก vmPFC ไปยัง raphe ไม่ทำงานไม่ว่าด้วยเหตุผลใด ไม่ได้กำลังล้มเหลวในการทำสิ่งง่ายๆ ที่คนอื่นทำได้โดยไม่ต้องออก

แรงเลย สิ่งที่พวกเขาขาดไปคือกลไกกดดันที่ต้องเรียนรู้เอา สำหรับปฏิกิริยาที่ลึกลงไป
แล้วเป็นเรื่องปกติสามัญของสิ่งมีชีวิตทั้งสปีชีส์

Not every scientist accepts that the fifty-year-old theory has been fully overturned. A 2021 commentary pushed back directly on the reversal, arguing that "there is still not sufficient evidence which Seligman and Maier employed in the rethinking to deny the existence of 'learned' helplessness," and noting that much of the underlying rodent circuit data came from Maier's own lab lineage rather than from independent replication at the scale that would be needed to overturn five decades of the original framing. This is a fair methodological point, not a fringe objection, and it means the dorsal-raphé-as-default account should be held as the best current explanation rather than a closed case. The original 1967 dog experiments themselves had already survived one obvious alternative explanation — that the yoked dogs were simply reinforced to stay still, or had physically adapted to the shock — because the interference effect persisted even in dogs paralyzed by curare during the inescapable-shock phase, and even when shock intensity was raised. That specific alternative was ruled out in 1967, in the same paper that would need fifty years and a different research tool, brain circuitry rather than behavior alone, before its own authors would question what the effect actually meant.

ไม่ใช่นักวิทยาศาสตร์ทุกคนจะยอมรับว่าทฤษฎีอายุห้าสิบปีนี้ถูกล้มล้างไปโดยสมบูรณ์แล้ว บทวิจารณ์ปี 2021 ฉบับหนึ่งได้กลับการพลิกกลับนี้โดยตรง โดยระบุว่า "ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่ Seligman และ Maier ใช้ในการคิดทบทวนใหม่ เพื่อปฏิเสธการมีอยู่ของภาวะสิ้นหวังที่ 'เกิดจากการเรียนรู้'" และตั้งข้อสังเกตว่าข้อมูลวงจรประสาทในสัตว์ฟันแทะส่วนใหญ่มาจากสายห้องแล็บของ Maier เอง มากกว่าจะมาจากการทำซ้ำอย่างอิสระในระดับที่จำเป็นต่อการล้มกรอบคิดเดิมที่ยืนหยัดมาห้าทศวรรษ นี่เป็นข้อโต้แย้งเชิงระเบียบวิธีที่ยุติธรรม ไม่ใช่ความเห็นชายขอบ และหมายความว่าคำอธิบายที่ว่า dorsal raphe คือคำตั้งต้นควรถูกยึดถือในฐานะคำอธิบายที่ดีที่สุดเท่าที่มีอยู่ในตอนนี้ ไม่ใช่ข้อสรุปที่ปิดตายแล้ว การทดลองสุนัขปี 1967 เองก็เคยผ่านการหักล้างคำอธิบายทางเลือกที่ชัดเจนอันหนึ่งมาแล้ว ที่ว่าสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่แค่ถูกเสริมแรงให้อยู่นิ่งๆ หรือปรับตัวทางร่างกายให้ชินกับไฟช็อตไปเอง เพราะผลของการรบกวนนี้ยังคงอยู่แม้ในสุนัขที่ถูกทำให้เป็นอัมพาตด้วย curare ระหว่างช่วงไฟช็อตที่หนีไม่ได้ และแม้เมื่อเพิ่มความแรงของไฟช็อตขึ้นก็ตาม คำอธิบายทางเลือกข้อนั้นถูกตัดทิ้งไปแล้วตั้งแต่ปี 1967 ในบทความฉบับเดียวกันที่ต้องรออีกห้าสิบปีและเครื่องมือวิจัยอีกชนิดหนึ่ง คือวงจรสมอง

แทนที่จะเป็นแค่พฤติกรรม ก่อนที่ผู้เขียนคนเดิมจะตั้งคำถามว่าผลลัพธ์นั้นแท้จริงแล้ว
หมายความว่าอะไรกันแน่

Overtuned if: an independently replicated lesion or optogenetic study, conducted outside the Maier laboratory lineage, finds that dorsal raphe nucleus disruption does not abolish the passivity signature under uncontrollable stress, or that ventromedial prefrontal cortex activity is not required for the suppression of that signature in animals with prior controllable-stress experience.

พลิกกลับได้หาก: การศึกษาด้วยการทำลายเนื้อเยื่อหรือการกระตุ้นด้วยแสงเชิงพันธุวิศวกรรม (optogenetic) ที่ทำซ้ำได้อย่างอิสระจากภายนอกสายห้องแล็บของ Maier พบว่าการรบกวน dorsal raphe nucleus ไม่ได้ทำให้รูปแบบพฤติกรรมเฉื่อยชาภายใต้ความเครียดที่ควบคุมไม่ได้หายไป หรือพบว่ากิจกรรมของ ventromedial prefrontal cortex ไม่จำเป็นต่อการกดรูปแบบพฤติกรรมนั้นในสัตว์ที่มีประสบการณ์ความเครียดที่ควบคุมได้มาก่อน

Sources - **1967** · Seligman & Maier, "Failure to Escape Traumatic Shock" — [full text, Journal of Experimental Psychology](<https://psych.hanover.edu/classes/Learning/papers/Seligman%20Maier%201967.pdf>) - **2016** · Maier & Seligman, "Learned Helplessness at Fifty: Insights From Neuroscience" — [Psychological Review, full text PDF](<https://bpb-us-w2.wpmucdn.com/about.illinoisstate.edu/dist/6/45/files/2019/10/learned-helplessness-at-50-maier-and-seligman-2016.pdf>) - **2021** · "Is Learned Helplessness Learned: Comments on the Rethinking of the Theory of Learned Helplessness" — [Journal of Psychological Science, ECNU](<https://jps.ecnu.edu.cn/EN/Y2021/V44/I2/419>) - **1978** reformulation, discussed in **2026** retrospective, "Let's Talk About Learned Helplessness" — [themichaelnolan.substack.com](<https://themichaelnolan.substack.com/p/lets-talk-about-learned-helplessness>) - critique of the 1967 competing-response ruling-out: "Comments on 'Learned helplessness: Theory and evidence' by Maier and Seligman" — [ResearchGate](https://www.researchgate.net/publication/232432638_Comments_on_Learned_helplessness_Theory_and_evidence_by_Maier)

แหล่งข้อมูล - **1967** · Seligman & Maier, "Failure to Escape Traumatic Shock" — [ฉบับเต็ม, Journal of Experimental Psychology](<https://psych.hanover.edu/classes/Learning/papers/Seligman%20Maier%201967.pdf>) - **2016** · Maier & Seligman, "Learned Helplessness at Fifty: Insights From Neuroscience" — [Psychological Review, ฉบับเต็ม PDF](<https://bpb-us-w2.wpmucdn.com/about.illinoisstate.edu/dist/6/45/files/2019/10/learned-helplessness-at-50-maier-and-seligman-2016.pdf>) - **2021** · "Is Learned Helplessness Learned: Comments on the Rethinking of the Theory of Learned Helplessness" — [Journal of Psychological Science, ECNU](<https://jps.ecnu.edu.cn/EN/Y2021/V44/I2/419>) - **1978** การปรับทฤษฎีใหม่ กล่าวถึงในบทความย้อนมองปี **2026** เรื่อง "Let's Talk About Learned Helplessness" — [themichaelnolan.substack.com](<https://themichaelnolan.substack.com/p/lets-talk-about-learned-helplessness>) - คำวิจารณ์ต่อการตัดคำอธิบายทางเลือกแบบ competing-response ในปี 1967: "Comments on 'Learned helplessness: Theory and evidence' by Maier

and Seligman" — [ResearchGate](https://www.researchgate.net/publication/232432638_Comments_on_Learned_helplessness_Theory_and_evidence_by_Maier_and_Seligman)

Chapter 9

Environmental Recalibration

การปรับจูนจากสภาพแวดล้อม

In February 2024, the medical journal BMJ published the largest single accounting yet assembled of what exercise does to depression: a network meta-analysis, meaning a pooled statistical comparison across many trials and many different types of exercise at once, built from 218 randomised controlled trials and 14,170 participants with depression. Michael Noetel and a large international team of collaborators ran the numbers and produced effect sizes for each exercise type, expressed as Hedges' g, a standardized measure of how far apart two groups' averages are, in units of the outcome's own spread. Walking or jogging came out at $g = -0.62$, with a 95% credible interval of -0.80 to -0.45 . Yoga came out at $g = -0.55$, interval -0.73 to -0.36 . Strength training showed a comparable moderate benefit. All three of these numbers describe reductions in depressive symptoms measured against active comparators — not against doing nothing, but against other real treatments or attention-matched controls.

ในเดือนกุมภาพันธ์ 2024 วารสารการแพทย์ BMJ ตีพิมพ์การรวบรวมข้อมูลชุดใหญ่ที่สุดเท่าที่เคยมีมา ว่าด้วยผลของการออกกำลังกายต่อภาวะซึมเศร้า เป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่าย (network meta-analysis) คือการเปรียบเทียบทางสถิติแบบรวมข้อมูลจากการทดลองจำนวนมากและการออกกำลังกายหลายรูปแบบพร้อมกันในคราวเดียว โดยอาศัยข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม 218 การทดลอง ผู้เข้าร่วมที่มีภาวะซึมเศร้ามารวม 14,170 คน Michael Noetel และทีมผู้ร่วมวิจัยนานาชาติกลุ่มใหญ่คำนวณขนาดอิทธิพล (effect size) ของการออกกำลังกายแต่ละแบบออกมาเป็นค่า Hedges' g ซึ่งเป็นหน่วยวัดมาตรฐานที่บอกว่าค่าเฉลี่ยของสองกลุ่มห่างกันเท่าไร โดยวัดเป็นหน่วยของการกระจายตัวของผลลัพธ์เอง การเดินหรือวิ่งจ็อกกิ้งได้ค่า $g = -0.62$ ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ระหว่าง -0.80 ถึง -0.45 โยคะได้ค่า $g = -0.55$ ช่วงความเชื่อมั่นอยู่ระหว่าง -0.73 ถึง -0.36 การฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อให้ประโยชน์ระดับปานกลางใกล้เคียงกัน ตัวเลขทั้งสามนี้ล้วนอธิบายถึงอาการซึมเศร้าที่ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบเชิงรุก (active comparators) ไม่ใช่เทียบกับการไม่ทำอะไรเลย แต่เทียบกับการรักษาจริงแบบอื่นหรือกลุ่มควบคุมที่ได้รับความใส่ใจในระดับเทียบเท่ากัน

A negative effect size in this context means fewer symptoms, and a magnitude around 0.5 to 0.6 is, by the conventional rules of thumb used across psychology and medicine, a moderate effect — smaller than the difference between a healthy and a badly injured knee, but not a small or trivial one either. Strength training and yoga also had the best acceptability of the modalities studied, meaning the fewest people dropped out partway through, which matters for a treatment that only works if someone keeps doing it. The authors of the 2024 paper flagged their own numbers with an important qualifier, printed in the paper itself rather than added by an outside critic: confidence in the walking/jogging estimate was rated low, and confidence in several of the other comparisons was rated very low. This is not a hedge added for legal cover. It reflects a genuine feature of the underlying evidence — trials in this field tend to be small, and small trials in mental health research have a documented tendency to report larger effects than bigger, more rigorously controlled ones do.

ขนาดอิทธิพลที่เป็นค่าลบในบริบทนี้หมายถึงอาการที่น้อยลง และขนาดราว 0.5 ถึง 0.6 ถือเป็นอิทธิพลระดับปานกลางตามหลักเกณฑ์ทั่วไปที่ใช้กันทั้งในวงการจิตวิทยาและการแพทย์ เล็กกว่าความต่างระหว่างเข่าที่แข็งแรงกับเข่าที่บาดเจ็บหนัก แต่ก็ไม่ใช่ว่าขนาดเล็กน้อยหรือไม่มีความหมายแต่อย่างใด การฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและโยคะยังมีอัตราการยอมรับ (acceptability) สูงที่สุดในบรรดารูปแบบที่ศึกษา คือมีคนถอนตัวกลางคันน้อยที่สุด ซึ่งสำคัญมากสำหรับการรักษาที่จะได้ผลก็ต่อเมื่อคนไข้ทำต่อเนื่องเท่านั้น ผู้เขียนงานวิจัยปี 2024 เองก็ระบุข้อจำกัดสำคัญไว้ในบทความ ไม่ใช่สิ่งที่ผู้วิจารณ์ภายนอกเติมเข้ามาทีหลัง นั่นคือความเชื่อมั่นต่อค่าประมาณของการเดิน/วิ่ง จ็อกกิ้งอยู่ในระดับต่ำ และความเชื่อมั่นต่อการเปรียบเทียบกับอื่นอีกหลายรายการอยู่ในระดับต่ำมาก นี่ไม่ใช่การกันเหนียวไว้ก่อนเชิงกฎหมาย แต่สะท้อนคุณลักษณะจริงของหลักฐานที่มีอยู่ การทดลองในสาขานี้มักมีขนาดเล็ก และการทดลองขนาดเล็กในงานวิจัยด้านสุขภาพจิตมีแนวโน้มที่มีการบันทึกไว้ชัดเจนว่ามักรายงานผลลัพธ์ที่ใหญ่กว่าการทดลองขนาดใหญ่ที่ควบคุมอย่างเข้มงวดกว่า

That tendency has its own name in the methods literature — small-study bias — and a separate line of research has gone looking for exactly how much it has inflated the exercise-depression story. In 2016, Kvam and colleagues reassembled the same broad literature and applied a statistical correction called trim-and-fill, designed to estimate and adjust for the effect of unpublished or under-published small negative-result trials. Their uncorrected estimate for the standardized mean difference, a similar measure to Hedges' g , was 0.98; after the correction it rose, not fell, to 1.11, with a 95% confidence interval of 0.79 to 1.43, and a fail-safe N of 1,057 — a separate number describing how many additional null-result studies would need to exist, unpublished, to erase the finding entirely. Taken alone, that would suggest the field has, if anything, underestimated exercise's benefit. But Kvam's broader point, and the point of a separate Cochrane-style systematic review using a technique called trial sequential analysis, was that the heterogeneity across this literature is enormous, and much of it traces back to small studies pulling the pooled average in unpredictable directions. When that second review restricted its analysis to only the trials rated at low risk of bias — meaning trials with adequate randomisation, blinding of outcome assessors, and complete reporting of who dropped out and why — the estimated effect shrank to small and statistically non-significant.

แนวโน้มนี้มีชื่อเรียกของตัวเองในวรรณกรรมด้านระเบียบวิธีวิจัยว่า อคติจากการศึกษาขนาดเล็ก (small-study bias) และมีงานวิจัยอีกสายหนึ่งที่มุ่งหาคำตอบว่าอคตินี้ทำให้เรื่องราวความสัมพันธ์ระหว่างการออกกำลังกายกับภาวะซึมเศร้าพองเกินจริงไปมากแค่ไหน ในปี 2016 Kvam และคณะรวบรวมวรรณกรรมชุดเดียวกันนี้ใหม่ แล้วใช้การแก้ไขทางสถิติที่เรียกว่า trim-and-fill ซึ่งออกแบบมาเพื่อประมาณและปรับผลจากการทดลองขนาดเล็กที่ให้ผลลบแต่ไม่ถูกตีพิมพ์หรือถูกตีพิมพ์น้อยเกินไป ค่าประมาณก่อนปรับแก้สำหรับผลต่างเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean difference) ซึ่งเป็นหน่วยวัดใกล้เคียงกับ Hedges' g อยู่ที่ 0.98 หลังปรับแก้แล้วค่ากลับเพิ่มขึ้น ไม่ใช่ลดลง เป็น 1.11 ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ระหว่าง 0.79 ถึง 1.43 และมีค่า fail-safe N อยู่ที่ 1,057 ซึ่งเป็นตัวเลขแยกต่างหากที่บอกว่าจะต้องมีงานวิจัยที่ไม่พบผลใดๆ (null-result) ที่ยังไม่ถูกตีพิมพ์อีกกี่ชิ้นจึงจะล้มข้อค้นพบนี้ได้ทั้งหมด ถ้าดูแค่ตัวเลขนี้ อาจกล่าวได้ว่าวงการนี้ประเมินประโยชน์ของการออกกำลังกายต่ำเกินไปเสียด้วยซ้ำ แต่ประเด็นที่กว้างกว่า

ของ Kvam รวมถึงประเด็นจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบแบบ Cochrane อีกฉบับหนึ่งที่ใช้เทคนิคเรียกว่า trial sequential analysis ก็คือความหลากหลายที่ไม่ลงรอยกัน (heterogeneity) ในวรรณกรรมชุดนี้นั้นมหาศาลมาก และส่วนใหญ่ย้อนกลับไปไปที่การที่งานวิจัยขนาดเล็กดึงค่าเฉลี่ยรวมให้เบี่ยงไปในทิศทางที่คาดเดาไม่ได้ เมื่อการทบทวนฉบับที่สองจำกัดการวิเคราะห์ไว้เฉพาะการทดลองที่มีความเสี่ยงอคติต่ำเท่านั้น คือการทดลองที่มีการสุ่มอย่างเหมาะสม ปิดบังข้อมูลจากผู้ประเมินผล และรายงานครบถ้วนว่าใครถอนตัวออกไปและเพราะเหตุใด ค่าอิทธิพลที่ประมาณได้ก็หดเหลือขนาดเล็กและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Put the three sets of numbers side by side and the honest summary is not a single clean verdict. Reported effect sizes for exercise against depression range, depending on which trials are included and how publication bias is handled, from roughly -0.4 to as large as -1.4 in different pooled analyses of overlapping literatures. That range itself is the finding. Exercise almost certainly does something to depressive symptoms — no analysis in this body of work, however strict its filtering, finds evidence the effect runs in the wrong direction — but the size of that something is still substantially unsettled, and the field's own most cited numbers should be read with their stated confidence ratings attached, not detached from them.

เมื่อนำตัวเลขทั้งสามชุดมาวางเทียบกัน บทสรุปที่ตรงไปตรงมาที่สุดไม่ใช่คำตัดสินเดียวที่ชัดเจน ขนาดอิทธิพลที่รายงานไว้ของการออกกำลังกายต่อภาวะซึมเศร้ามีตั้งแต่ราว -0.4 ไปจนถึงมากถึง -1.4 แล้วแต่ว่าการวิเคราะห์รวมแต่ละครั้งเลือกงานวิจัยใดเข้ามา และจัดการกับอคติจากการตีพิมพ์อย่างไร ตัวช่วงนั้นเองคือข้อค้นพบที่แท้จริง การออกกำลังกายเกือบจะแน่นอนว่าส่งผลบางอย่างต่ออาการซึมเศร้า ไม่มีการวิเคราะห์ใดในกลุ่มงานวิจัยนี้เลย ไม่ว่าจะกรองเข้มงวดแค่ไหน ที่พบว่าผลลัพธ์วิ่งไปผิดทาง แต่ขนาดของ "บางอย่าง" นั้นยังคงไม่ชัดเจนอยู่มาก และตัวเลขที่ถูกอ้างอิงมากที่สุดของวงการนี้ ควรถูกอ่านคู่กับระดับความเชื่อมั่นที่ระบุไว้เสมอ ไม่ใช่แยกออกจากกัน

A different kind of intervention produces an effect that is faster and, in its way, stranger. A single night of total sleep deprivation — staying fully awake through an entire night, with no naps — produces a measurable antidepressant response in roughly 40 to 60 percent of depressed patients, with a pooled average response rate near 50 percent across the trials collected in a 2021 meta-analysis published in *Frontiers in Psychiatry*. This is not a subtle shift. In responders, mood can lift within hours, a timescale that no standard antidepressant medication comes close to matching, since most pharmacological treatments take two to six weeks to show their full effect. The catch sits in the second half of the same finding: the improvement is fragile. After a single night of recovery sleep, up to 83 percent of the people who had responded relapse back to their prior depressive state. The effect can be stretched out — combining sleep deprivation with standard antidepressant medication, or with other circadian-timed interventions such as shifting the sleep schedule earlier or adding bright light exposure, reduces the relapse rate and can prolong the benefit — but on its own, one night without sleep buys, for many people, only a day or two of relief before the prior state reasserts itself. The mechanism behind the rapid effect is still an open question rather than a settled one; researchers have proposed explanations involving a resetting of circadian gene expression and involvement of inflammatory or immune signaling pathways, but neither account is yet confirmed. What is well established is the shape of the effect itself: fast onset, roughly coin-flip odds of response, and a relapse curve steep enough that the finding is treated in the literature as a research tool illuminating how mood systems can shift quickly, rather than as a viable treatment on its own.

การแทรกแซงอีกแบบหนึ่งให้ผลลัพธ์ที่เร็วกว่า และในแง่หนึ่งก็แปลกกว่าด้วย การอดนอนโดยสิ้นเชิงเพียงคืนเดียว คือตื่นอยู่ตลอดทั้งคืนโดยไม่มีการงีบเลย ก่อให้เกิดการตอบสนองด้านซึมเศร้าที่วัดผลได้ในผู้ป่วยซึมเศร้าราว 40 ถึง 60 เปอร์เซ็นต์ โดยมีอัตราการตอบสนองเฉลี่ยรวมใกล้ 50 เปอร์เซ็นต์ จากการทดลองที่รวบรวมไว้ในงานวิเคราะห์ห้วงปี 2021 ที่ตีพิมพ์ใน *Frontiers in Psychiatry* นี่ไม่ใช่การเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยเลยในกลุ่มที่ตอบสนอง อารมณ์ดีขึ้นได้ภายในไม่กี่ชั่วโมง ซึ่งเป็นกรอบเวลาที่ยาต้านซึมเศร้ามาตรฐานตัวไหนก็ตามไม่มีทางเทียบได้ เพราะการรักษาด้วยยาส่วนใหญ่ต้องใช้เวลาสอง

ถึงหกสัปดาห์กว่าจะเห็นผลเต็มที่ ข้อแม้นอนอยู่ในครึ่งหลังของข้อค้นพบเดียวกันนี้เอง คือการดีขึ้นนั้นประหลาดมาก หลังจากได้นอนพักผ่อนเพียงคืนเดียว คนที่เคยตอบสนองมากถึง 83 เปอร์เซ็นต์จะกลับไปสู่สภาวะซึมเศร้าเดิมอีกครั้ง ผลลัพธ์นี้สามารถยืดออกไปได้ ด้วยการผสมการอดนอนเข้ากับยาต้านซึมเศร้ามาตรฐาน หรือกับการแทรกแซงตามจังหวะเซอร์คาเดียนอื่นๆ เช่น เลื่อนตารางการนอนให้เร็วขึ้นหรือเพิ่มการรับแสงจ้า ซึ่งช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและยืดผลดีออกไปได้ แต่ถ้าทำเพียงลำพัง การอดนอนหนึ่งคืนให้ความโล่งใจแก่คนจำนวนมากได้เพียงแคว้นหรือสองวันก่อนที่สภาวะเดิมจะกลับคืนมา กลไกเบื้องหลังผลที่รวดเร็วนี้ยังคงเป็นคำถามเปิด ยังไม่ใช่ข้อสรุปที่ปิดแล้ว นักวิจัยเสนอคำอธิบายที่เกี่ยวกับการรีเซ็ตการแสดงออกของยีนตามจังหวะเซอร์คาเดียน และการมีส่วนร่วมเกี่ยวข้องของวิถีสัญญาณการอักเสบหรือภูมิคุ้มกัน แต่ยังไม่มีความชัดเจน ไหนได้รับการยืนยันแน่ชัด สิ่งที่ยืนยันได้ชัดเจนคือรูปร่างของผลลัพธ์เอง ออกฤทธิ์เร็ว โอกาสตอบสนองพอๆ กับการโยนเหรียญ และกราฟการกลับเป็นซ้ำที่ชันจนวงการวิจัยมองข้อค้นพบนี้เป็นเครื่องมือวิจัยที่ช่วยให้เห็นวาระบบอารมณ์เปลี่ยนแปลงได้เร็วแค่ไหน มากกว่าจะมองเป็นวิธีการรักษาที่ใช้ได้จริงด้วยตัวมันเอง

Light exposure is the third variable this chapter can report on with numbers attached, and the finding that has drawn recent attention concerns non-seasonal depression specifically — major depressive disorder occurring outside the autumn-winter pattern that bright light therapy was originally developed to treat. A systematic review and meta-analysis published in late 2024 pooled 11 randomised clinical trials with more than 850 participants total, comparing a standard protocol of at least 30 minutes per day of exposure to a 10,000-lux fluorescent light box against several types of control condition, including antidepressant medication alone, dim red light, and a negative-ion-generator device used as an inert-seeming placebo. Bright light therapy, whether used alone or added on top of an antidepressant, was associated with a 41 percent remission rate in non-seasonal depression, meaningfully higher than the comparator treatments. A separate meta-analysis of 15 randomised trials found the same general direction of effect on depressive symptoms and response rates. An earlier randomised trial that compared light therapy alone, the antidepressant fluoxetine alone, and the two combined found that the combination outperformed either treatment given by itself — light functioning, in that trial, as an addition to pharmacological treatment rather than a replacement for it. Across this literature, no serious dispute was found over the basic direction of the effect for non-seasonal depression; the open questions concern dose, duration, and timing of exposure, which remain under active study rather than standardized.

การรับแสงคือตัวแปรที่สามที่บทนี้รายงานได้พร้อมตัวเลขกำกับ และข้อค้นพบที่ได้รับ ความสนใจเมื่อไม่นานมานี้จะจงไปที่ภาวะซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล คือโรคซึมเศร้า เมเจอร์ที่เกิดขึ้นนอกเหนือรูปแบบฤดูใบไม้ร่วง-ฤดูหนาวซึ่งเป็นกรณีที่การบำบัดด้วยแสง จำถูกพัฒนาขึ้นมารักษาตั้งแต่แรก การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ อภิमानที่ดีพิมพ์ปลายปี 2024 รวบรวมการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม 11 รายการ มีผู้เข้า ร่วมรวมกันกว่า 850 คน เปรียบเทียบโปรโตคอลมาตรฐานคือรับแสงจากกล่องไฟ ฟลูออเรสเซนต์ความสว่าง 10,000 ลักซ์อย่างน้อยวันละ 30 นาที กับเงื่อนไขควบคุม หลายแบบ ทั้งการใช้ยาต้านซึมเศร้าเพียงอย่างเดียว แสงสีแดงสลัว และเครื่องผลิตประจุ ลบที่ใช้เป็นยาหลอกที่ดูเหมือนไม่มีฤทธิ์อะไร การบำบัดด้วยแสงจำ ไม่ว่าใช้เดี่ยวๆ หรือ เสริมเข้าไปกับยาต้านซึมเศร้า มีความสัมพันธ์กับอัตราการทุเลาของโรคที่ 41 เปอร์เซ็นต์

ในภาวะซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล ซึ่งสูงกว่าการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบกับอย่างมีนัยสำคัญ การวิเคราะห์ห่อภิณภพหนึ่งจากการทดลองแบบสุ่ม 15 รายการ พบทิศทางผลลัพธ์แบบเดียวกันทั้งต่ออาการซึมเศร้าและอัตราการตอบสนอง การทดลองแบบสุ่มก่อนหน้านี้ที่เปรียบเทียบการบำบัดด้วยแสงเพียงอย่างเดียว ยาต้านซึมเศร้า fluoxetine เพียงอย่างเดียว และการใช้สองอย่างร่วมกัน พบว่าการรักษาร่วมกันให้ผลดีกว่าการรักษาแบบใดแบบหนึ่งเดียวๆ ในการทดลองนั้น แสงทำหน้าที่เป็นตัวเสริมการรักษาด้วยยา ไม่ใช่ตัวทดแทน ตลอดทั้งวรรณกรรมชุดนี้ไม่พบข้อโต้แย้งจริงจังต่อทิศทางพื้นฐานของผลลัพธ์ในภาวะซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล คำถามที่ยังเปิดอยู่คือเรื่องปริมาณระยะเวลา และจังหวะเวลาของการรับแสง ซึ่งยังอยู่ระหว่างการศึกษอย่างต่อเนื่อง ยังไม่ได้ข้อสรุปเป็นมาตรฐาน

None of these three levers — movement, sleep loss, light — operates through a mechanism fully mapped end to end, and none of the numbers above should be read as larger or more certain than the studies that produced them. What they share is a common shape: each is a measurable input from outside the skull that shifts a measurable signal inside it, on a timescale and with a caveat that differs for each one, and each has been checked, at least once, against the specific possibility that its apparent effect was an artifact of how the studies measuring it were built.

ไม่มีกลไกใดในสามอย่างนี้ การเคลื่อนไหวร่างกาย การอดนอน แสงสว่าง ที่ถูกทำแผนที่ไว้ครบถ้วนตั้งแต่ต้นจนจบ และไม่ควรรอ่านตัวเลขข้างต้นว่าใหญ่กว่าหรือแน่นอนกว่าตัวงานวิจัยที่ผลมันขึ้นมา สิ่งทั้งสามอย่างมีร่วมกันคือรูปแบบเดียวกัน แต่ละอย่างเป็นปัจจัยนำเข้าที่วัดผลได้จากภายนอกกะโหลกศีรษะ ซึ่งเปลี่ยนแปลงสัญญาณที่วัดผลได้ภายในกะโหลกศีรษะ ด้วยกรอบเวลาและข้อควรระวังที่ต่างกันไปในแต่ละกรณี และแต่ละอย่างก็เคยถูกตรวจสอบมาแล้วอย่างน้อยหนึ่งครั้งกับความเป็นไปได้เฉพาะเจาะจงที่ว่า ผลลัพธ์ที่ดูเหมือนจะเกิดขึ้นจริงนั้น อาจเป็นเพียงผลพลอยได้จากวิธีออกแบบงานวิจัยที่วัดมันขึ้นมาเท่านั้น

Overtured if: a large, pre-registered, low-risk-of-bias trial of aerobic exercise against an active control finds an effect on depressive symptoms statistically indistinguishable from zero, converging with the low-risk-of-bias-restricted finding already reported and resolving the current range of pooled estimates toward the null rather than toward the moderate effect sizes reported in the 2024 network meta-analysis.

พลิกกลับได้หาก: การทดลองขนาดใหญ่ที่ลงทะเบียนล่วงหน้าและมีความเสี่ยงอคติต่ำ เปรียบเทียบการออกกำลังกายแบบแอโรบิกกับกลุ่มควบคุมเชิงรุก พบผลต่ออาการซึมเศร้าที่ไม่ต่างจากศูนย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องไปกับข้อค้นพบที่จำกัดเฉพาะการศึกษาความเสี่ยงอคติต่ำที่รายงานไว้แล้ว และเปลี่ยนช่วงค่าประมาณรวมในปัจจุบันให้เอนไปทางค่าศูนย์ แทนที่จะเป็นขนาดอิทธิพลระดับปานกลางตามที่รายงานไว้ในการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายปี 2024

Sources - 2024 · Noetel et al., "Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials" — [BMJ, PMC full text](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11131084/>) - **2016** · Kvam et al., "Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias" — [ScienceDirect](<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395616300383>) - low-risk-of-bias restriction: "Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis" — [PMC] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623558/>) - **2021** · "Meta-Analysis of Sleep Deprivation Effects on Patients With Depression" — [Frontiers in Psychiatry, PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8669147/>) - **2024** · "Bright Light Therapy for Nonseasonal Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis" — [PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11447633/>) - **2011** · "Efficacy of Bright Light Treatment, Fluoxetine, and the Combination in Patients With Nonseasonal Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial" — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26580307/>)

แหล่งข้อมูล - 2024 · Noetel และคณะ, "Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials" — [BMJ, PMC full text](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11131084/>) - **2016** · Kvam และคณะ, "Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias" — [ScienceDirect](<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395616300383>) - ข้อจำกัดความเสี่ยงอคติต่ำ: "Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis" — [PMC] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623558/>) - **2021** · "Meta-Analysis of Sleep Deprivation Effects on Patients With Depression" — [Frontiers in Psychiatry, PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8669147/>) - **2024** · "Bright Light Therapy for Nonseasonal Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis" — [PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11447633/>) - **2011** · "Efficacy of Bright Light Treatment, Fluoxetine, and the Combination in Patients With Nonseasonal Major

Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial" — [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26580307/)

The Distributed Self

ตัวตนที่ถูกกระจาย

A phrase circulates in popular writing: most of the body's serotonin lives in the gut, not the brain. The number attached to it is real. Somewhere between ninety and ninety-five percent of the serotonin in a human body sits in the digestive tract, made and stored by enterochromaffin cells — hormone-releasing cells scattered through the lining of the intestine, so named because a particular stain turns them yellow-brown ("chromaffin") under a microscope. Most of what circulates beyond the gut wall gets mopped up and stored by platelets, the blood cells that help wounds clot, using a transport protein called SERT that pulls serotonin out of the bloodstream and locks it inside.

มีประโยคหนึ่งที่แพร่หลายอยู่ในงานเขียนวิทยาศาสตร์สำหรับคนทั่วไป นั่นคือเซโรโทนินส่วนใหญ่ในร่างกายอยู่ที่ลำไส้ ไม่ใช่ที่สมอง ตัวเลขที่แนบมากับประโยคนี้เป็นเรื่องจริง เซโรโทนินในร่างกายมนุษย์ราวร้อยละเก้าสิบถึงเก้าสิบห้าอยู่ในทางเดินอาหาร ถูกสร้างและเก็บไว้โดยเซลล์เอนเทอโรโครมาฟฟิน (enterochromaffin cells) ซึ่งเป็นเซลล์หลั่งฮอร์โมนที่กระจายอยู่ตามผนังลำไส้ ได้ชื่อนี้มาเพราะสีย้อมชนิดหนึ่งทำให้เซลล์เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลอมเหลือง ("chromaffin") เมื่อส่องผ่านกล้องจุลทรรศน์ ส่วนที่ไหลเวียนผ่านผนังลำไส้ออกไปนั้น ส่วนใหญ่ถูกเก็บกวาดและกักไว้โดยเกล็ดเลือด ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดที่ช่วยให้บาดแผลแข็งตัว โดยอาศัยโปรตีนลำเลียงชื่อ SERT ที่ดึงเซโรโทนินออกจากกระแสเลือดแล้วขังไว้ข้างใน

What that ninety-to-ninety-five percent figure does not mean is that the gut is quietly running the emotional weather of the brain. Serotonin does not cross the blood-brain barrier, the tightly sealed layer of cells that filters what reaches brain tissue from the blood. The gut's serotonin governs gut business: the squeezing motion that moves food along (motility), the release of digestive secretions, and the sensing of nutrients as they pass through. The brain manufactures its own separate supply, synthesized locally, operating in a compartment the gut's pool never touches. A 2023 Psychology Today piece on gut-serotonin physiology makes this distinction explicit, pushing back directly against the popular leap from "most of your serotonin is in your gut" to "your gut controls your mood." The physiology is compartmentalized. The inference is not licensed by the physiology.

แต่ตัวเลขร้อยละเก้าสิบถึงเก้าสิบห้าไม่ได้แปลว่าลำไส้เป็นผู้บงการดินฟ้าอากาศทางอารมณ์ของสมองอยู่ง่ายๆ เซโรโทนินข้ามผ่านแนวกั้นเลือด-สมอง (blood-brain barrier) ไม่ได้ แนวกั้นนี้คือชั้นเซลล์ที่ปิดสนิทซึ่งกรองสิ่งที่จะผ่านจากเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อสมอง เซโรโทนินในลำไส้ทำหน้าที่ดูแลกิจการของลำไส้เอง ได้แก่ การบีบตัวเคลื่อนไหวอาหาร (motility) การหลั่งน้ำย่อย และการรับรู้สารอาหารที่ไหลผ่าน ส่วนสมองผลิตเซโรโทนินของตนเองแยกต่างหาก สังเคราะห์ขึ้นในพื้นที่ของมันเอง และทำงานอยู่ในช่องที่เซโรโทนินจากลำไส้ไม่มีวันเอื้อมถึง บทความใน Psychology Today ปี 2023 ว่าด้วยสรีรวิทยาของเซโรโทนินในลำไส้ชี้ความแตกต่างนี้ไว้อย่างตรงๆ และคัดค้านการกระโดดข้ามความคิดที่ว่า "เซโรโทนินส่วนใหญ่ของคุณอยู่ในลำไส้" ไปสู่ "ลำไส้ของคุณควบคุมอารมณ์คุณ" สรีรวิทยาถูกแบ่งเป็นช่องต่างหากจากกัน แต่ข้อสรุปนั้นไม่ได้รับอนุญาตจากสรีรวิทยาเลย

This matters for a specific reason: the fact is often deployed as if it settles something about mood, when what it actually settles is something about anatomy. Two separate serotonin systems exist in one body, made from the same starting molecule but manufactured, stored, and used in different places for different jobs. The mistake is treating "same molecule" as "same system." It is not.

เรื่องนี้สำคัญด้วยเหตุผลเจาะจงข้อหนึ่ง คือข้อเท็จจริงนี้มีมักถูกหยิบมาใช้ราวกับว่ามันชี้ขาดเรื่องอารมณ์ได้ ทั้งที่สิ่งที่มันชี้ขาดจริงๆ คือเรื่องกายวิภาคเท่านั้น ในร่างกายเดียวยังมีระบบเซโรโทนินแยกจากกันสองระบบ ผลิตจากโมเลกุลตั้งต้นชนิดเดียวกันก็จริง แต่ถูกสร้าง เก็บ และใช้งานคนละที่เพื่อคนละหน้าที่ ความผิดพลาดอยู่ที่การถือว่า "โมเลกุลเดียวกัน" แปลว่า "ระบบเดียวกัน" ซึ่งไม่ใช่เลย

The nerve that mostly listens

เส้นประสาทที่ฟังเป็นหลัก

The vagus nerve is the longest cranial nerve in the body, running from the brainstem down through the neck and chest into the abdomen, touching the heart, lungs, and gut along the way. Its name comes from the Latin for "wandering," which is roughly what it does anatomically. What is less commonly known is its direction of traffic. Roughly eighty percent of vagus nerve fibers are afferent — carrying signals from the body up to the brain — and only about twenty percent are efferent, carrying commands from the brain back down to the body. The nerve is built, overwhelmingly, to listen.

เส้นประสาทเวกัส (vagus nerve) เป็นเส้นประสาทสมองที่ยาวที่สุดในร่างกาย ทอดจากก้านสมองลงผ่านลำคอและทรวงอกจนถึงช่องท้อง แตะผ่านหัวใจ ปอด และลำไส้ไปตลอดทาง ชื่อของมันมาจากภาษาละตินที่แปลว่า "ร่อนเร่" ซึ่งก็ตรงกับที่มันทอดตัวไปทางกายวิภาคจริงๆ สิ่งที่คุณทั่วไปรู้ก็น้อยกว่าคือทิศทางการส่งสัญญาณของมัน เส้นใยประสาทเวกัสราวร้อยละแปดสิบเป็นเส้นใยนำเข้า (afferent) คือส่งสัญญาณจากร่างกายขึ้นไปสู่สมอง มีเพียงราวร้อยละยี่สิบเท่านั้นที่เป็นเส้นใยนำออก (efferent) ซึ่งส่งคำสั่งจากสมองย้อนกลับลงมาที่ร่างกาย เส้นประสาทเส้นนี้ถูกสร้างมาเพื่อฟังเป็นหลักอย่างท่วมท้น

Those afferent signals arrive first at a brainstem structure called the nucleus tractus solitarii, then get relayed onward to the thalamus, hippocampus, amygdala, and insula — a set of brain regions involved in relaying sensory information, forming memories, generating fear and threat responses, and building a felt sense of the body's internal state. This last function has a name: interoception, the sensing of internal bodily conditions — heart rate, gut tension, breath — the same basic sense that tells a person they are hungry or that their heart is pounding, except operating continuously and mostly below conscious notice.

สัญญาณนำเข้าเหล่านี้เดินทางไปถึงโครงสร้างในก้านสมองที่เรียกว่านิวเคลียสแตรัคตัสโซลิทารี (nucleus tractus solitarii) เป็นจุดแรก จากนั้นจึงถูกส่งต่อไปยังทาลามัส ฮิปโปแคมปัส อะมิกดาลา และอินซูลา ซึ่งเป็นกลุ่มสมองที่ทำหน้าที่ถ่ายทอดข้อมูลประสาทสัมผัส สร้างความทรงจำ ก่อความกลัวและการตอบสนองต่อภัยคุกคาม และสร้างความรู้สึกรับรู้สภาวะภายในร่างกาย หน้าที่สุดท้ายนี้มีชื่อเรียกเฉพาะว่า interoception คือการรับรู้สภาวะภายในร่างกาย เช่น อัตราการเต้นของหัวใจ ความตึงของลำไส้ ลมหายใจ เป็นความรู้สึกพื้นฐานแบบเดียวกับที่บอกให้เราทราบว่าหิวหรือใจเต้นแรง เพียงแต่มันทำงานต่อเนื่องอยู่ตลอดเวลาและส่วนใหญ่อยู่ต่ำกว่าระดับที่จิตสำนึกจะรับรู้ได้

In animal studies, disrupting vagal afferent feedback impairs normal emotional regulation. In humans, the evidence linking pathological disruption of these afferent pathways to mood-disorder risk is real but is explicitly described in the reviewing literature as accumulating and preliminary, not settled. Vagus nerve stimulation — an implanted or external device that electrically stimulates the nerve — shows some promise as an add-on treatment for depression that has not responded to standard treatment, but that clinical result does not, by itself, prove the mechanism. A treatment can work through a pathway science has not yet fully mapped. Two reviews, one published in 2020 and a companion in Biological Psychiatry in 2025, lay out the anatomy with confidence and the causal story with appropriate hedging. The eighty percent figure is solid. What it explains about human despair is still being worked out.

ในการศึกษาสัตว์ทดลอง การรบกวนสัญญาณป้อนกลับของเส้นใยนำเข้าของเวกัสทำลายการควบคุมอารมณ์ตามปกติ ในมนุษย์ หลักฐานที่เชื่อมโยงความผิดปกติของวิถีประสาทนำเข้าเหล่านี้กับความเสี่ยงต่อโรคทางอารมณ์นั้นมีอยู่จริง แต่วรรณกรรมปริทัศน์ระบุไว้ตรงๆ ว่าเป็นหลักฐานที่ยังอยู่ระหว่างสะสมและเป็นขั้นต้น ยังไม่ถึงขั้นสรุปแน่ชัด การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส ไม่ว่าจะด้วยอุปกรณ์ฝังในร่างกายหรืออุปกรณ์ภายนอกที่กระตุ้นเส้นประสาทด้วยไฟฟ้า แสดงแนวโน้มที่ดีในฐานะการรักษาเสริมสำหรับภาวะซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน แต่ผลลัพธ์ทางคลินิกนั้นไม่ได้พิสูจน์กลไกด้วยตัวมันเอง การรักษาอย่างหนึ่งอาจได้ผลผ่านวิถีทางที่วิทยาศาสตร์ยังทำแผนที่ไว้ไม่ครบถ้วน บทปริทัศน์สองฉบับ ฉบับหนึ่งตีพิมพ์ในปี 2020 อีกฉบับตีพิมพ์คู่กันใน Biological Psychiatry ปี 2025 วางกายวิภาคไว้อย่างมั่นใจ แต่วางเรื่องราวเชิงเหตุผลไว้ด้วยความระมัดระวังตามสมควร ตัวเลขร้อยละแปดสิบนั้นหนักแน่นเชื่อถือได้ ส่วนสิ่งที่ตัวเลขนี้อธิบายได้เกี่ยวกับความสิ้นหวังของมนุษย์นั้นยังอยู่ระหว่างคลี่คลาย

The plain-English version: the body spends far more of this nerve's bandwidth telling the brain how it feels than the brain spends telling the body what to do. Emotional states, on this architecture, are not purely a top-down brain product broadcast outward. They are built, in part, from information flowing upward — a felt sense of gut, heart, and breath that arrives in emotion-processing regions of the brain continuously, whether or not it is ever consciously noticed.

พูดง่ายๆ คือร่างกายใช้แบนด์วิดท์ของเส้นประสาทเส้นนี้ไปกับการบอกสมองว่ารู้สึกอย่างไร มากกว่าที่สมองจะใช้มันสั่งการร่างกายว่าต้องทำอะไร ในโครงสร้างเช่นนี้ ภาวะทางอารมณ์จึงไม่ใช่ผลผลิตที่สมองสั่งการจากบนลงล่างแล้วแพร่กระจายออกไปเพียงอย่างเดียว แต่ถูกสร้างขึ้นส่วนหนึ่งจากข้อมูลที่ไหลขึ้นเบื้องบน คือความรู้สึกของลำไส้ หัวใจ และลมหายใจ ที่เดินทางไปถึงส่วนประมวลผลอารมณ์ของสมองอย่างต่อเนื่อง ไม่ว่าจิตสำนึกจะรับรู้หรือไม่ก็ตาม

A second widely repeated claim about the biology of connection has not held up nearly as well, and it is worth telling honestly because the correction is itself informative about how this kind of science gets overclaimed.

ข้ออ้างที่สองที่ถูกพูดซ้ำอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับชีววิทยาแห่งการเชื่อมโยงกันนั้นกลับไม่ได้ยืนหยัดอยู่ได้ดีเท่าไรนัก และควรค่าแก่การเล่าอย่างตรงไปตรงมา เพราะการแก้ไขความเข้าใจผิดนี้เองก็ให้บทเรียนว่าวิทยาศาสตร์แบบนี้ถูกกล่าวอ้างเกินจริงได้อย่างไร

Oxytocin acquired a public nickname — the "trust hormone," sometimes the "love hormone" — largely on the strength of a 2005 study using something called the Envelope Task, in which participants who inhaled oxytocin nasally showed a large jump in trusting behavior toward a stranger compared to a placebo group. The finding was dramatic, easy to summarize, and spread widely. It has not survived direct replication. In 2015, two independently powered replication attempts of the original Envelope Task effect were both published as non-significant — meaning neither found the trust boost the original study reported, even with study designs built specifically to detect it if it were there. A subsequent meta-analysis pooling replication attempts found the combined effect of intranasal oxytocin on trust to be small and not reliably different from zero.

ออกซิโทซินได้รับฉายาในหมู่สาธารณชนว่า "ฮอร์โมนแห่งความไว้น้ำใจ" และบางครั้งก็ "ฮอร์โมนแห่งความรัก" ซึ่งส่วนใหญ่มาจากแรงหนุนของงานวิจัยปี 2005 ที่ใช้แบบทดสอบที่เรียกว่า Envelope Task ซึ่งผู้เข้าร่วมที่สูดออกซิโทซินทางจมูกแสดงพฤติกรรมความไว้วางใจต่อคนแปลกหน้าเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผลการวิจัยนี้ดูน่าทึ่ง สรุปราย และแพร่กระจายไปอย่างกว้างขวาง แต่มันไม่รอดจากการทำซ้ำโดยตรง ในปี 2015 ความพยายามทำซ้ำผลของ Envelope Task ต้นฉบับสองครั้งซึ่งต่างฝ่ายต่างมีอำนาจทางสถิติเพียงพอ ต่างก็ถูกตีพิมพ์ว่าไม่มีนัยสำคัญ นั่นคือทั้งคู่ไม่พบผลเพิ่มความไว้วางใจตามที่งานวิจัยต้นฉบับรายงานไว้ ทั้งที่ออกแบบการศึกษามาเพื่อตรวจจับผลนั้นโดยเฉพาะหากมันมีอยู่จริง การวิเคราะห์ข้อถกเถียงในเวลาต่อมาที่รวบรวมความพยายามทำซ้ำเหล่านี้พบว่าผลรวมของออกซิโทซินทางจมูกต่อความไว้วางใจมีขนาดเล็กและไม่ต่างจากศูนย์อย่างน่าเชื่อถือ

This is not fringe skepticism aimed at the field from outside. The researchers who ran and published these replications work inside oxytocin science; this is the field correcting itself, which is exactly what a healthy science is supposed to do when an early, small, exciting result turns out not to generalize. The honest current position is that "oxytocin is the bonding and trust hormone" is a contested oversimplification, not an established fact — the original large effect either does not exist or is small enough that early small-sample studies were never positioned to detect it reliably. A pop-science claim repeated widely enough starts to sound settled. This one was not, and the correction is on the public record.

นี่ไม่ใช่ความเคลือบแคลงชายขอบที่มุ่งโจมตีวงการจากภายนอก นักวิจัยที่ลงมือทำและตีพิมพ์งานทำซ้ำเหล่านี้ล้วนอยู่ในวงการวิทยาศาสตร์ออกซิโทซินเอง นี่คือการที่กำลังแก้ไขตัวเอง ซึ่งเป็นสิ่งที่วิทยาศาสตร์ที่แข็งแกร่งควรทำเมื่อผลลัพธ์แรกเริ่มที่เล็กและน่าตื่นเต้นกลับกลายเป็นว่าใช้ไม่ได้ในวงกว้าง จุดยืนที่ชัดเจนในปัจจุบันคือคำกล่าวที่ว่า "ออกซิโทซินคือฮอร์โมนแห่งความผูกพันและความไว้วางใจ" เป็นการลดทอนความซับซ้อนที่ยังเป็นข้อถกเถียง ไม่ใช่ข้อเท็จจริงที่ยืนยันแล้ว เพราะผลขนาดใหญ่ในการศึกษาต้นฉบับนั้นอาจไม่มีอยู่จริง หรือมีขนาดเล็กเกินกว่าที่การศึกษากลุ่มตัวอย่างเล็กในยุคแรกจะมีกำลังตรวจจับได้อย่างน่าเชื่อถือ ข้ออ้างวิทยาศาสตร์ยอดนิยมที่ถูกพูดซ้ำมากพอจะเริ่มฟังดูเหมือนเป็นเรื่องยุติแล้ว แต่กรณีนี้ไม่ใช่ และการแก้ไขความเข้าใจผิดนี้ก็ถูกบันทึกไว้เป็นสาธารณะแล้ว

Isolation, measured

ความโดดเดี่ยวที่วัดได้

Away from single hormones and single nerves, a broader and much better replicated finding concerns the physiological cost of disconnection itself. In 2015, Julianne Holt-Lunstad and colleagues published a meta-analysis in *Perspectives on Psychological Science* pooling data from a literature search spanning January 1980 to February 2014, drawing on more than 3.4 million participants across confound-controlled studies. They calculated weighted average odds ratios for all-cause mortality associated with three related but distinct states: social isolation (an odds ratio of 1.29, a 29 percent increase in mortality likelihood), loneliness (1.26, a 26 percent increase), and living alone (1.32, a 32 percent increase). These effects held up consistently across gender, length of follow-up, and world region. Notably, objective measures of isolation and subjective feelings of loneliness did not differ significantly in their predictive strength — the felt experience of being alone tracked mortality risk about as well as the measurable fact of having few social contacts. The effects were larger in people younger than sixty-five. This is not a disputed finding; later work, including a 2023 meta-analysis of loneliness and mortality in older adults, reaches the same directional conclusion. What remains genuinely open is mechanism — how, exactly, isolation gets under the skin.

ห่างออกจากฮอร์โมนเดี่ยวและเส้นประสาทเดี่ยว มีข้อค้นพบที่กว้างกว่าและได้รับการทำซ้ำยืนยันหนักแน่นกว่ามาก นั่นคือต้นทุนทางสรีรวิทยาของการขาดการเชื่อมโยงเอง ในปี 2015 Julianne Holt-Lunstad และคณะตีพิมพ์การวิเคราะห์อภิมานใน *Perspectives on Psychological Science* โดยรวบรวมข้อมูลจากวรรณกรรมตั้งแต่เดือนมกราคม 1980 ถึงกุมภาพันธ์ 2014 ครอบคลุมผู้เข้าร่วมกว่า 3.4 ล้านคนจากการศึกษาที่ควบคุมตัวแปรกวนแล้ว พวกเขาคำนวณอัตราส่วนออดส์เฉลี่ยถ่วงน้ำหนักของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่สัมพันธ์กับสามสถานะที่เกี่ยวข้องกันแต่แตกต่างกัน ได้แก่ การแยกตัวจากสังคม (odds ratio 1.29 หรือความเสี่ยงเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 29 เปอร์เซ็นต์) ความรู้สึกเหงา (1.26 หรือเพิ่มขึ้น 26 เปอร์เซ็นต์) และการอยู่คนเดียว (1.32 หรือเพิ่มขึ้น 32 เปอร์เซ็นต์) ผลลัพธ์เหล่านี้คงเส้นคงวาไม่ว่าจะแยกตามเพศ ระยะเวลาติดตาม หรือภูมิภาคของโลก ที่น่าสนใจคือมาตรวัดเชิงภววิสัยของการแยกตัวกับความรู้สึกเหงาเชิงอัตวิสัยนั้นไม่ได้ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแง่พลังทำนาย กล่าวคือประสบการณ์ความรู้สึกโดดเดี่ยวทำนายความเสี่ยงเสียชีวิตได้ดีพอๆ กับข้อเท็จจริงที่วัดได้ว่ามีปฏิสัมพันธ์

ทางสังคมน้อย ผลกระทบนี้ยิ่งมากขึ้นในคนอายุต่ำกว่า 65 ปี นี่ไม่ใช่ข้อค้นพบที่มีข้อโต้แย้ง งานวิจัยในเวลาต่อมา รวมถึงการวิเคราะห์ห่อภิมาณปี 2023 เรื่องความเหงากับการเสียชีวิตในผู้สูงอายุ ก็ได้ข้อสรุปไปในทิศทางเดียวกัน สิ่งที่ยังเป็นคำถามเปิดอยู่จริงคือ กลไก นั่นคือความโดดเดี่ยวแทรกซึมเข้าสู่ร่างกายได้อย่างไรกันแน่

One answer, partial and still being tested, comes from John Cacioppo at the University of Chicago and his collaborators. In a set of studies — one with 89 undergraduates, a second with 25 older adults — they measured autonomic nervous system activity, salivary cortisol (a hormone that rises under stress), sleep quality, and health behaviors, and looked for what tracked with loneliness. Two candidate mechanisms stood out as the most robust: cardiovascular activation and disrupted sleep, functioning as what the researchers called "predisease" pathways — early physiological wear that could plausibly compound into illness over time. Separately, University of Chicago reporting on this body of work states that perceived social isolation can raise the risk of premature death in older adults by fourteen percent. What the cross-sectional design of these particular studies cannot settle is direction of causation: whether loneliness produces the cardiovascular and sleep disruption, or whether people who already carry those physiological and behavioral traits are also more likely to become lonely in the first place. That question remains open in the literature, not resolved by these studies alone.

คำตอบหนึ่ง ซึ่งเป็นเพียงบางส่วนและยังอยู่ระหว่างการทดสอบ มาจาก John Cacioppo แห่ง University of Chicago และคณะผู้ร่วมวิจัย ในชุดการศึกษาชุดหนึ่ง ซึ่งงานหนึ่งทำกับนักศึกษาปริญญาตรี 89 คน อีกงานทำกับผู้สูงอายุ 25 คน พวกเขาวัดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ คอร์ติซอลในน้ำลาย (ฮอร์โมนที่สูงขึ้นเมื่อเครียด) คุณภาพการนอน และพฤติกรรมสุขภาพ แล้วดูว่าสิ่งใดสัมพันธ์กับความเหงา กลไกที่เป็นไปได้สองอย่างโดดเด่นขึ้นมาว่าหนักแน่นที่สุด คือการกระตุ้นระบบหัวใจและหลอดเลือด กับการรบกวนการนอนหลับ ซึ่งทำหน้าที่เป็นสิ่งที่นักวิจัยเรียกว่าวิถี "ก่อนโรค" (predisease) คือ ความสีกหรือทางสรีรวิทยาในระยะต้นที่มีแนวโน้มสมเหตุสมผลว่าจะสะสมจนกลายเป็นความเจ็บป่วยเมื่อเวลาผ่านไป แยกออกไปอีกส่วนหนึ่ง รายงานของ University of Chicago เกี่ยวกับงานวิจัยชุดนี้ระบุว่า การรับรู้ว่าคุณเองถูกแยกจากสังคมสามารถเพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรในผู้สูงอายุได้ถึงสิบสี่เปอร์เซ็นต์ สิ่ง que การออกแบบแบบตัดขวางของการศึกษาเหล่านี้ยังสรุปไม่ได้คือทิศทางของเหตุและผล ว่าความเหงาเป็นตัวก่อให้เกิดความผิดปกติของหัวใจ หลอดเลือด และการนอน หรือว่าคนที่มีลักษณะทางสรีรวิทยาและพฤติกรรมเหล่านั้นอยู่ก่อนแล้วต่างหากที่มีแนวโน้มจะกลายเป็นคน

เหงาตั้งแต่ต้น คำถามนี้ยังเปิดอยู่ในวงวิชาการ ไม่ได้ถูกคลี่คลายด้วยงานวิจัยชุดนี้เพียงชุดเดียว

Put together, these threads describe something specific about where feeling actually happens. Not only in cortical tissue processing images and language, but in a gut manufacturing its own separate serotonin supply for its own separate purposes; in a nerve built mostly to carry the body's condition upward rather than to carry orders downward; in cardiovascular and sleep systems that measurably shift under the physiological weight of disconnection. A single hormone marketed as the biology of trust turned out to be a much smaller, much less certain effect than its nickname implied. The self that feels is not seated in one place issuing instructions outward. It is assembled, continuously, from signals arriving from many places at once — most of them never reaching conscious awareness, all of them, on the current evidence, real.

เมื่อนำมาประกอบกัน เส้นสายเหล่านี้บอกอะไรบางอย่างที่เจาะจงเกี่ยวกับตำแหน่งที่ความรู้สึกเกิดขึ้นจริง ไม่ใช่แค่ในเนื้อเยื่อคอร์เทกซ์ที่ประมวลผลภาพและภาษาเท่านั้น แต่ยังอยู่ในลำไส้ที่ผลิตเซโรโทนินของตัวเองไว้ใช้เพื่อจุดประสงค์เฉพาะของมัน อยู่ในเส้นประสาทที่ถูกสร้างมาเพื่อนำสถานะของร่างกายขึ้นไปเป็นหลัก มากกว่าจะนำคำสั่งลงมา อยู่ในระบบหัวใจ หลอดเลือด และการนอนที่ซับซ้อนอย่างวัดได้ภายใต้น้ำหนักทางสรีรวิทยาของการขาดการเชื่อมโยง ฮอร์โมนตัวเดียวที่เคยถูกทำการตลาดว่าเป็นชีววิทยาของความไวใจ กลับกลายเป็นผลที่เล็กกว่าและไม่แน่นอนกว่าที่ฉายาของมันบอกไว้มาก ตัวตนที่รู้สึกไม่ได้นั่งอยู่ที่จุดใดจุดหนึ่งแล้วออกคำสั่งไปยังภายนอก แต่ถูกประกอบขึ้นอย่างต่อเนื่องจากสัญญาณที่มาจากหลายจุดพร้อมกัน ส่วนใหญ่ไม่เคยไปถึงการรับรู้ของจิตสำนึกเลย แต่ทั้งหมดนั้น เท่าที่หลักฐานในปัจจุบันบอกได้ ล้วนเป็นเรื่องจริง

Overtuned if: a large, adequately powered replication established that vagal afferent disruption or gut-brain serotonin signaling directly and reliably drives clinical mood states in humans — moving the current "accumulating, preliminary" evidence to settled causal status — while the physiological compartmentalization of serotonin (its failure to cross the blood-brain barrier) turned out to be wrong.

พลิกกลับได้หาก: มีการทำซ้ำด้วยกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่และมีอำนาจทางสถิติเพียงพอ ยืนยันได้ว่าความผิดปกติของสัญญาณนำเข้าของเวกส์หรือการส่งสัญญาณเซโรโทนิน ระหว่างลำไส้กับสมองเป็นตัวขับเคลื่อนภาวะทางอารมณ์ทางคลินิกในมนุษย์โดยตรงและ เชื่อถือได้ จนเลื่อนหลักฐานที่ปัจจุบันยังเป็น "หลักฐานสะสม ขั้นต้น" ให้กลายเป็นสถานะ เชิงเหตุที่ยุติแล้ว ในขณะเดียวกันการแบ่งช่องทางสรีรวิทยาของเซโรโทนิน (การที่มัน ข้ามแนวกันเลือด-สมองไม่ได้) กลับกลายเป็นเรื่องผิด

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2023** · Psychology Today, "Depression, Serotonin, and the Gut" — [Psychology Today](<https://www.psychologytoday.com/us/blog/mood-mind-and-microbes/202304/depression-serotonin-and-the-gut>) - **2020** · Yuan & Silberstein et al., "Vagus Nerve Stimulation as a Gateway to Interoception" — [PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7403209/>) - **2025** · "From Physiology to Psychiatry: Key Role of Vagal Interoceptive Pathways in Emotional Control," Biological Psychiatry — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40287121/>) - **2015** · Lane, Luminet, Nave & Mikolajczak, "Failed Replication of Oxytocin Effects on Trust: The Envelope Task Case," PLOS ONE — [PLOS ONE](<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0137000>) - **2015** · Holt-Lunstad, Smith, Baker, Harris & Stephenson, "Loneliness and Social Isolation as Risk Factors for Mortality: A Meta-Analytic Review," Perspectives on Psychological Science — [SAGE Journals](<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1745691614568352>) - **2003** · Cacioppo et al., "Loneliness and Health: Potential Mechanisms," Psychosomatic Medicine — [ResearchGate PDF](https://www.researchgate.net/profile/John-Cacioppo/publication/296231897_Potential_mechanisms_through_which_loneliness_affects_health/links/56df55ff08ae979addef5a0d/Potential-mechanisms-through-which-loneliness-affects-health.pdf)

- **2023** · Psychology Today, "Depression, Serotonin, and the Gut" — [Psychology Today](<https://www.psychologytoday.com/us/blog/mood-mind-and-microbes/202304/depression-serotonin-and-the-gut>) - **2020** · Yuan & Silberstein et al., "Vagus Nerve Stimulation as a Gateway to Interoception" — [PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7403209/>) - **2025** · "From Physiology to Psychiatry: Key Role of Vagal Interoceptive Pathways in Emotional Control," Biological Psychiatry — [PubMed](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40287121/>) - **2015** · Lane, Luminet, Nave & Mikolajczak, "Failed Replication of Oxytocin Effects on Trust: The Envelope Task Case," PLOS ONE — [PLOS ONE](<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0137000>) - **2015** · Holt-Lunstad, Smith, Baker,

Harris & Stephenson, "Loneliness and Social Isolation as Risk Factors for Mortality: A Meta-Analytic Review," *Perspectives on Psychological Science* — [SAGE Journals](<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1745691614568352>) - **2003** · Cacioppo et al., "Loneliness and Health: Potential Mechanisms," *Psychosomatic Medicine* — [ResearchGate PDF] (https://www.researchgate.net/profile/John-Cacioppo/publication/296231897_Potential_mechanisms_through_which_loneliness_affects_health/links/56df55ff08ae979addef5a0d/Potential-mechanisms-through-which-loneliness-affects-health.pdf)

The Uncharted Territory

ดินแดนที่ยังไม่ได้สำรวจ

Two patients walk into two different clinics on two different continents. Both meet the same diagnostic checklist for major depressive disorder: low mood most of the day, loss of interest in activities once enjoyed, changes in sleep and appetite, difficulty concentrating, for at least two weeks. Both receive the identical diagnosis, written in the identical words on the chart. Brain imaging finds their underlying neurobiology does not match. This is not a hypothetical. It is a documented, published finding, and it is the starting fact of this chapter: one diagnostic label is currently being used to describe what may be several distinct biological conditions.

ผู้ป่วยสองคนเดินเข้าคลินิกสองแห่งบนสองทวีป ทั้งคู่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ (major depressive disorder) ซุดเดียวกันทุกประการ คือมีอาการหดหู่เกือบตลอดวัน หมดความสนใจในกิจกรรมที่เคยชื่นชอบ การนอนและความอยากอาหารเปลี่ยนไป มีปัญหาเรื่องสมาธิ ต่อเนื่องอย่างน้อยสองสัปดาห์ ทั้งคู่ได้รับการวินิจฉัยเดียวกันเป๊ะ เขียนด้วยถ้อยคำเดียวกันในเวชระเบียน แต่เมื่อถ่ายภาพสมอง กลับพบว่าประสาทชีววิทยาที่อยู่เบื้องหลังของทั้งคู่ไม่ตรงกันเลย นี่ไม่ใช่เรื่องสมมติ แต่เป็นข้อค้นพบที่มีการบันทึกและตีพิมพ์จริง และเป็นข้อเท็จจริงตั้งต้นของบทนี้ นั่นคือ ฉลากวินิจฉัยหนึ่งเดียวในปัจจุบันถูกใช้อธิบายสิ่งที่แท้จริงแล้วอาจเป็นภาวะทางชีวภาพที่แตกต่างกันหลายแบบ

A 2020 paper by Dinga and colleagues in Neuropsychopharmacology used imaging-driven clustering — a statistical technique that groups patients by the similarity of their brain scans rather than by their symptoms — and identified multiple stable neuroanatomical subtypes hiding inside clinically identical depression samples. Later work, published in Biological Psychiatry between 2024 and 2025, extended the picture: two stable subtypes were found to differ significantly in cognitive ability despite reporting identical clinical symptoms on the standard checklist. The same diagnosis, arrived at the same way, can sit on top of measurably different brains. Nobody in this literature disputes that this heterogeneity exists. What remains unresolved — described in the source literature itself as "largely unclear" — is how to carve the messy, overlapping variation into stable, replicable categories that would let a clinician say, of any one person, which biological subtype they belong to.

งานวิจัยปี 2020 ของ Dinga และคณะ ในวารสาร Neuropsychopharmacology ใช้เทคนิคการจัดกลุ่มด้วยภาพ (imaging-driven clustering) ซึ่งเป็นวิธีทางสถิติที่จัดกลุ่มผู้ป่วยตามความคล้ายของภาพสแกนสมอง แทนที่จะจัดตามอาการ และพบว่ามีประเภทย่อยทางประสาทกายวิภาคที่คงตัวอยู่หลายแบบซ่อนอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีอาการทางคลินิกเหมือนกันทุกประการ งานวิจัยในเวลาต่อมาที่ตีพิมพ์ใน Biological Psychiatry ระหว่างปี 2024 ถึง 2025 ขยายภาพนี้ให้ชัดเจนไปอีก โดยพบว่าประเภทย่อยที่คงตัวสองแบบมีความสามารถทางพุทธิปัญญาต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งที่รายงานอาการทางคลินิกบนแบบประเมินมาตรฐานเหมือนกันเป๊ะ การวินิจฉัยเดียวกัน ได้มาด้วยวิธีเดียวกัน จึงอาจตั้งอยู่บนสมมติฐานที่ต่างกันอย่างวัดได้จริง ไม่มีใครในวงวิชาการนี้โต้แย้งว่าความหลากหลายนี้มีอยู่จริงหรือไม่ สิ่งที่ยังไม่ได้ข้อสรุป ซึ่งวรรณกรรมต้นทางเองก็ระบุไว้ว่า "ยังไม่ชัดเจนเป็นส่วนใหญ่" คือวิธีแบ่งความแปรปรวนที่ยุ่งเหยิงและซ้อนทับกันนี้ให้เป็นหมวดหมู่ที่คงตัวและทำซ้ำได้ ถึงขั้นที่แพทย์จะชี้ได้ว่าคนคนหนึ่งที่อยู่ตรงหน้าเป็นประเภทย่อยทางชีวภาพแบบใด

This single fact does a great deal of explanatory work. It is, on its own, most of the reason why decades of biological psychiatry research have produced so many inconsistent, hard-to-replicate findings. A test that works well for one biological subtype of depression will look weak or noisy when run across a mixed sample that also contains several other subtypes it was never designed to catch. The label is one word. The underlying condition, or conditions, may not be.

ข้อเท็จจริงเพียงข้อเดียวนี้อธิบายอะไรได้มากมาย และเป็นเหตุผลหลักด้วยตัวมันเองว่าทำไมงานวิจัยจิตเวชศาสตร์ชีวภาพตลอดหลายทศวรรษจึงให้ผลลัพธ์ที่ขัดแย้งกันเอง และทำซ้ำได้ยากเสียเหลือเกิน แบบทดสอบที่ใช้ได้ผลดีกับภาวะซึมเศร้าประเภทย่อยหนึ่งจะดูอ่อนแรงหรือมีสัญญาณรบกวนทันทีที่นำไปใช้กับกลุ่มตัวอย่างผสมที่มีประเภทย่อยอื่นปนอยู่ ซึ่งแบบทดสอบนั้นไม่เคยถูกออกแบบมาให้จับได้ตั้งแต่แรก ฉะนั้นมันมีค่าเดียว แต่ภาวะที่ซ่อนอยู่ข้างใต้อาจไม่ใช่สิ่งเดียว

No blood test

ไม่มีการตรวจเลือด

There is, as of the current literature through 2025, no validated blood test or biomarker panel that can diagnose major depression or reliably guide which treatment a given patient should try first. This is not an oversight or a funding gap. Multiple independent biomarker-discovery programs — looking at inflammatory markers, metabolic markers, neuroendocrine (hormone-system) markers, and broader multiomic panels that scan many biological signals simultaneously — have run through 2023 to 2025 without producing a marker or marker set that generalizes across the depressed population as a whole. Candidate signals do exist for subgroups of patients. But a signal that identifies a subgroup is not a diagnostic test for the disorder, and the heterogeneity described above is explicitly identified in the review literature as the reason no such test has reached clinical use: build a test tuned to one biological subtype, and it will simply miss the others hiding under the same diagnostic label.

จนถึงวรรณกรรมล่าสุดในปี 2025 ยังไม่มีการตรวจเลือดหรือชุดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ใดที่ผ่านการพิสูจน์ความถูกต้องจนสามารถวินิจฉัยโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ หรือชี้ทางได้อย่างน่าเชื่อถือว่าผู้ป่วยคนหนึ่งควรเริ่มการรักษาแบบใดก่อน นี่ไม่ใช่ความหลงลืมหรือปัญหาขาดแคลนทุนวิจัย โครงการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เป็นอิสระจากกันหลายโครงการ ทั้งที่มองหาตัวบ่งชี้การอักเสบ ตัวบ่งชี้เมแทบอลิซึม ตัวบ่งชี้ทางประสาทต่อมไร้ท่อ ไปจนถึงชุดข้อมูลมัลติโอมิกส์ (multiomic panels) ที่กว้างกว่านั้นซึ่งสแกนสัญญาณทางชีวภาพหลายอย่างพร้อมกัน ต่างดำเนินมาตั้งแต่ปี 2023 ถึง 2025 โดยไม่มีโครงการใดผลิตตัวบ่งชี้หรือชุดตัวบ่งชี้ที่ใช้ได้ทั่วไปกับประชากรผู้ป่วยซึมเศร้าทั้งหมด สัญญาณที่มีศักยภาพนั้นมีอยู่จริงสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่มย่อย แต่สัญญาณที่บ่งชี้กลุ่มย่อยได้ไม่ใช่แบบทดสอบวินิจฉัยโรคทั้งโรค และความหลากหลายที่กล่าวไปข้างต้นก็ถูกระบุไว้ตรงๆ ในวรรณกรรมปริทัศน์ว่าเป็นเหตุผลที่ยังไม่มีแบบทดสอบใดก้าวไปถึงการใช้งานทางคลินิกได้ เพราะถ้าสร้างแบบทดสอบที่ปรับมาให้เข้ากับประเภทย่อยทางชีวภาพหนึ่ง มันก็จะพลาดประเภทย่อยอื่นที่ซ่อนอยู่ใต้ฉลากวินิจฉัยเดียวกันไปเฉยๆ

Inflammation is the clearest illustration of this pattern, because it looked, for a while, like exactly the kind of unifying biological signature depression research had been missing. A 2019 meta-analysis by Osimo, Pillinger, Rodriguez, Khandaker, Pariante, and Howes, published in *Psychological Medicine*, pooled 30 studies measuring C-reactive protein, or CRP — a standard blood marker of systemic inflammation, produced by the liver in response to tissue damage or infection. Using the threshold of CRP above 3 milligrams per liter, the level the American Heart Association classifies as high cardiovascular risk, the meta-analysis found that 27 percent of depressed patients met that threshold for clinically significant low-grade inflammation. Using a looser threshold, CRP above 1 milligram per liter, 58 percent showed any elevation at all.

การอักเสบเป็นตัวอย่างที่ชัดเจนที่สุดของรูปแบบนี้ เพราะช่วงหนึ่งมันดูเหมือนจะเป็นลายเซ็นทางชีวภาพที่รวมทุกอย่างไว้ในหนึ่งเดียวซึ่งงานวิจัยภาวะซึมเศร้าตามหามานาน การวิเคราะห์ห่อภิมาณปี 2019 ของ Osimo, Pillinger, Rodriguez, Khandaker, Pariante และ Howes ซึ่งตีพิมพ์ใน *Psychological Medicine* รวบรวมงานวิจัย 30 ฉบับที่วัดค่า C-reactive protein หรือ CRP ตัวบ่งชี้มาตรฐานในเลือดของการอักเสบทั่วร่างกาย ซึ่งตีบผลิตขึ้นเพื่อตอบสนองต่อความเสียหายของเนื้อเยื่อหรือการติดเชื้อ เมื่อใช้เกณฑ์ CRP สูงกว่า 3 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งเป็นระดับที่ American Heart Association จัดว่าเป็นความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด การวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าผู้ป่วยซึมเศร้าร้อยละ 27 มีค่าถึงเกณฑ์นี้ ซึ่งถือว่าการอักเสบระดับต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และเมื่อใช้เกณฑ์ที่หย่อนกว่าคือ CRP สูงกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ร้อยละ 58 มีระดับสูงขึ้นไม่มากนัก

Read carelessly, that sounds like confirmation that depression is an inflammatory illness. Read correctly, it says something more limited and more useful: only about a quarter to just over half of depressed patients show elevated inflammation, depending on where the line is drawn — which means inflammation looks like a real marker for some depression, not a mechanism that explains the disorder as a whole. A 2025 commentary in the American Journal of Psychiatry frames this as an "inflammatory subtype" of depression rather than core pathophysiology shared by everyone with the diagnosis. Live debate in the field concerns whether inflammation, in the patients who show it, is a cause of their depression, a consequence of it, or simply a marker that happens to travel alongside a particular biological subtype without directly causing anything. The 27-and-58-percent numbers themselves are not in dispute. What they mean is.

อ่านแบบไม่ทันคิด ตัวเลขนี้ฟังดูเหมือนยืนยันว่าภาวะซึมเศร้าคือโรคจากการอักเสบ แต่อ่านให้ถูกต้อง มันบอกอะไรที่จำกัดกว่าแต่มีประโยชน์กว่านั้น คือมีเพียงราวหนึ่งในสี่ถึงเกินครึ่งเล็กน้อยของผู้ป่วยซึมเศร้าเท่านั้นที่แสดงการอักเสบสูงขึ้น ขึ้นอยู่กับว่าขีดเส้นแบ่งไว้ตรงไหน ซึ่งหมายความว่า การอักเสบดูเหมือนจะเป็นตัวบ่งชี้จริงสำหรับภาวะซึมเศร้าบางส่วน ไม่ใช่กลไกที่อธิบายความผิดปกตินี้ได้ทั้งหมด บทความปี 2025 ใน American Journal of Psychiatry นิยามเรื่องนี้ว่าเป็น "ชนิดย่อยที่มีการอักเสบ" ของภาวะซึมเศร้า มากกว่าจะเป็นพยาธิสรีรวิทยาแกนกลางที่ทุกคนซึ่งได้รับการวินิจฉัยมีร่วมกัน ข้อถกเถียงที่ยังดำเนินอยู่ในวงการคือ การอักเสบในผู้ป่วยที่แสดงอาการนี้เป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้า เป็นผลตามมา หรือเป็นเพียงตัวบ่งชี้ที่บังเอิญเดินทางไปพร้อมกับประเภทย่อยทางชีวภาพแบบหนึ่งโดยไม่ได้ก่อให้เกิดอะไรโดยตรงเลย ตัวเลขร้อยละ 27 และ 58 นั้นไม่มีใครโต้แย้ง สิ่งที่ยังถกเถียงกันคือความหมายของมันต่างหาก

The genes that were not there

ยีนที่ไม่ได้มีอยู่จริง

The most decisive correction in this chapter concerns genetics, and it is worth telling in full because the study that produced it was designed, from the outset, to be unable to hide from its own answer.

การแก้ไขความเข้าใจที่เด็ดขาดที่สุดในบทนี้เกี่ยวข้องกับพันธุศาสตร์ และควรค่าแก่การเล่าโดยละเอียด เพราะงานวิจัยที่นำไปสู่ข้อสรุปนี้ถูกออกแบบมาตั้งแต่ต้นให้ไม่มีทางหลบเลี่ยงคำตอบของตัวเองได้เลย

For roughly two decades, depression genetics research concentrated on a short list of "candidate genes" — genes selected in advance, based on their known biological roles, as plausible causes of depression. Eighteen of the most historically studied candidates, including SLC6A4 (also known by its polymorphism name 5-HTTLPR, involved in serotonin transport), BDNF (involved in neural growth and plasticity), and COMT (involved in breaking down neurotransmitters), had each accumulated their own smaller studies, some reporting significant effects, especially in combination with environmental stress.

เป็นเวลาราวสองทศวรรษที่งานวิจัยพันธุศาสตร์ของภาวะซึมเศร้าทุ่มความสนใจไปที่รายชื่อสั้นๆ ของ "ยีนต้องสงสัย" (candidate genes) คือยีนที่ถูกเลือกไว้ล่วงหน้าจากบทบาททางชีวภาพที่รู้จักกันดี ว่าน่าจะเป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้าได้ ยีนต้องสงสัยที่มีการศึกษามากที่สุดในอดีต 18 ตัว รวมถึง SLC6A4 (หรือชื่อพหุสัณฐาน 5-HTTLPR ซึ่งเกี่ยวข้องกับการขนส่งเซโรโทนิน) BDNF (เกี่ยวข้องกับการเติบโตและความยืดหยุ่นของเซลล์ประสาท) และ COMT (เกี่ยวข้องกับการสลายสารสื่อประสาท) ต่างสะสมงานวิจัยขนาดเล็กของตัวเองไว้คนละกอง บางชิ้นรายงานผลที่มีนัยสำคัญ โดยเฉพาะเมื่อรวมกับความเครียดจากสิ่งแวดล้อม

In 2019, Border, Johnson, Evans, Smolen, Berley, Sullivan, and Keller published a study in the American Journal of Psychiatry designed to settle the question with a sample large enough that a real effect, if one existed, could not hide. They combined data from the UK Biobank (up to 177,950 unrelated individuals) and the Psychiatric Genomics Consortium's genome-wide association data (443,264 individuals), for a total of 621,214 people. They tested all eighteen candidate genes, sixteen top polymorphisms, across eight different depression-outcome measures and five environmental moderators — including gene-by-environment interactions, the specific claim that a gene's effect on depression risk depends on exposure to stress. The whole design was preregistered on the Open Science Framework before the data were analyzed, meaning the researchers committed publicly to their methods and analysis plan before they could see which answer those methods would produce, closing off the option of quietly adjusting the approach after the fact to fit a preferred result.

ในปี 2019 Border, Johnson, Evans, Smolen, Berley, Sullivan และ Keller ตีพิมพ์งานวิจัยใน American Journal of Psychiatry ที่ออกแบบมาเพื่อยุติคำถามนี้ด้วยกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่พอจนผลกระทบที่แท้จริง หากมีอยู่จริง จะไม่มีทางซ่อนตัวได้ พวกเขา รวมข้อมูลจาก UK Biobank (สูงสุด 177,950 คนที่ไม่มีสายเลือดเกี่ยวข้องกัน) กับข้อมูล การศึกษาความสัมพันธ์ทั่วจีโนมของ Psychiatric Genomics Consortium (443,264 คน) รวมเป็น 621,214 คน พวกเขาทดสอบยีนต้องสงสัยทั้ง 18 ตัว ตำแหน่งพหุสัณฐานในเด่น 16 ตำแหน่ง ผ่านตัวชี้วัดผลลัพธ์ของภาวะซึมเศร้า 8 แบบ และปัจจัยปรับเปลี่ยนทางสิ่งแวดล้อม 5 ปัจจัย รวมถึงปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนกับสิ่งแวดล้อม อันเป็นข้อกล่าวอ้างเฉพาะที่ว่าผลของยีนต่อความเสี่ยงภาวะซึมเศร้าขึ้นอยู่กับการเผชิญความเครียด การออกแบบทั้งหมดนี้ถูกลงทะเบียนล่วงหน้าไว้ที่ Open Science Framework ก่อนวิเคราะห์ข้อมูลจริง หมายความว่านักวิจัยผูกมัดตัวเองต่อสาธารณะกับวิธีการและแผนการวิเคราะห์ ก่อนที่จะเห็นด้วยซ้ำว่าวิธีการเหล่านั้นจะให้คำตอบแบบใด ปิดช่องไม่ให้ปรับวิธีการภายหลังอย่างเจียมๆ เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ถูกต้อง

Essentially none of it replicated. Only one gene, DRD2, showed a significant effect in one of the two datasets, and that single result failed to replicate in the other. The specific, famous claim that the gene 5-HTTLPR interacts with stressful life events to predict depression — the Caspi et al. finding that had anchored a large fraction of gene-by-environment research in psychiatry — did not replicate either, in a separate preregistered meta-analysis of 38,802 people cited within the same paper. Crucially, a power analysis showed the Border et al. study had greater than 99.99 percent statistical power to detect effects of the size the original candidate-gene studies had reported. A study with that much power finding nothing is not an ambiguous null result. It is strong evidence that the originally reported effects were never really there.

แทบไม่มีอะไรทำซ้ำได้เลย มีเพียงยีนเดียวคือ DRD2 ที่แสดงผลอย่างมีนัยสำคัญในชุดข้อมูลหนึ่งจากสองชุด และผลนั้นก็ยังไม่ซ้ำในอีกชุดหนึ่งไม่ได้ ข้อกล่าวอ้างที่โด่งดังและเจาะจงว่ายีน 5-HTTLPR มีปฏิสัมพันธ์กับเหตุการณ์ชีวิตที่กดดันจนทำนายภาวะซึมเศร้าได้ ซึ่งเป็นข้อค้นพบของ Caspi และคณะที่เคยเป็นหลักยึดของงานวิจัยด้านปฏิสัมพันธ์ยีน-สิ่งแวดล้อมในจิตเวชศาสตร์ส่วนใหญ่ ก็ทำซ้ำไม่ได้เช่นกัน ในการวิเคราะห์ห่อหุ้มที่ลงทะเปียนล่วงหน้าแยกต่างหากซึ่งครอบคลุมคน 38,802 คน ที่ถูกอ้างถึงในงานวิจัยฉบับเดียวกันนี้ ที่สำคัญคือ การวิเคราะห์อำนาจทางสถิติแสดงว่างานวิจัยของ Border และคณะมีอำนาจทางสถิติเกินร้อยละ 99.99 ในการตรวจจับผลกระทบขนาดเท่ากับที่งานวิจัยยีนต้องสงสัยดั้งเดิมเคยรายงานไว้ งานวิจัยที่มีอำนาจสูงขนาดนี้แล้วไม่พบอะไรเลย ไม่ใช่ผลลัพธ์ว่างเปล่าที่คลุมเครือ แต่เป็นหลักฐานหนักแน่นว่าผลกระทบที่เคยรายงานไว้แต่แรกนั้นไม่เคยมีอยู่จริง

The paper's own stated conclusion was to abandon historical candidate-gene and candidate-gene-by-environment hypotheses for depression, a recommendation the authors note aligns with the National Institute of Mental Health's own Genomics Workgroup guidance. Earlier proponents of candidate-gene research, cited within the paper, had argued that prior replication failures reflected problems with how depression was measured or how environmental stress was defined, rather than evidence that the original findings were false positives — a defense this study's design, spanning eight outcome measures and five environmental moderators at massive scale, was specifically built to rule out.

ข้อสรุปที่งานวิจัยฉบับนี้ระบุไว้เองคือให้ล้มเลิกสมมติฐานยืนต้องสงสัยและสมมติฐานปฏิสัมพันธ์ยืนต้องสงสัย-สิ่งแวดล้อมแบบดั้งเดิมสำหรับภาวะซึมเศร้าไปเลย ซึ่งผู้เขียนระบุว่าสอดคล้องกับแนวทางของ Genomics Workgroup ของ National Institute of Mental Health เอง ผู้สนับสนุนงานวิจัยยืนต้องสงสัยในยุคนั้น ที่ถูกอ้างถึงในงานวิจัยฉบับนี้ เคยโต้แย้งว่าความล้มเหลวในการทำซ้ำก่อนหน้านี้สะท้อนปัญหาของวิธีวัดภาวะซึมเศร้าหรือวิธีนิยามความเครียดจากสิ่งแวดล้อม มากกว่าจะเป็นหลักฐานว่าข้อค้นพบดั้งเดิมเป็นผลบวกสูง ซึ่งการออกแบบงานวิจัยขั้นนี้ที่ครอบคลุมตัวชี้วัดผลลัพธ์ 8 แบบ และปัจจัยปรับเปลี่ยนทางสิ่งแวดล้อม 5 ปัจจัยในขนาดมหึมา ถูกสร้างขึ้นมาเพื่อตัดข้อแก้ตัวนั้นทิ้งไปโดยเฉพาะ

The genome-wide association studies that superseded candidate-gene research paint a different, humbler picture of how depression risk is actually encoded. A separate 2018 study by Wray and colleagues, working with the Psychiatric Genomics Consortium's Major Depressive Disorder Working Group, examined 135,458 depression cases against 344,901 controls and found the single strongest common genetic variant, labeled rs12552, carried an odds ratio of just 1.044 — a barely detectable individual effect, requiring a sample of roughly 34,100 people to detect at standard statistical power (80 percent), even though the underlying statistical significance was extreme ($p = 6.07 \times 10^{-19}$, meaning the pattern was almost certainly not chance, even as the effect size itself stayed tiny). Depression's heritability, estimated from twin studies at roughly 37 percent, is real. It is simply distributed across many genetic variants of individually minuscule effect, not concentrated in a handful of "depression genes." This directly explains why the older candidate-gene studies, which had a median sample size of only 345 participants according to a review covering 2000 to 2009, were statistically incapable of detecting effects this small — and instead produced false positives at a striking rate: 96 percent of novel candidate-gene findings in that review reached statistical significance, compared with only 27 percent of attempts to replicate them.

การศึกษาความสัมพันธ์ทั่วจีโนม (genome-wide association studies) ที่เข้ามาแทนที่งานวิจัยยีนต้องสงสัย วาดภาพที่ต่างออกไปและถ่อมตัวกว่าเดิมมากกว่าความเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าถูกเข้ารหัสไว้อย่างไรจริงๆ การศึกษาแยกต่างหากในปี 2018 ของ Wray และคณะ ซึ่งทำงานร่วมกับ Major Depressive Disorder Working Group ของ Psychiatric Genomics Consortium ตรวจสอบผู้ป่วยซึมเศร้า 135,458 ราย เทียบกับกลุ่มควบคุม 344,901 ราย และพบว่าตัวแปรพันธุกรรมร่วมที่แข็งแกร่งที่สุดเพียงตัวเดียว ซึ่งมีชื่อว่า rs12552 มีอัตราส่วนออดส์เพียง 1.044 เท่านั้น เป็นผลกระทบระดับบุคคลที่แทบตรวจจับไม่ได้ ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างราว 34,100 คนจึงจะตรวจพบได้ที่อำนาจทางสถิติมาตรฐาน (ร้อยละ 80) ทั้งที่นัยสำคัญทางสถิติเบื้องหลังนั้นสุดขั้ว ($p = 6.07 \times 10^{-19}$ หมายความว่ารูปแบบนี้แทบจะไม่ใช่เรื่องบังเอิญอย่างแน่นอน แม้ขนาดผลกระทบเองจะยังเล็กจิ๋วอยู่ก็ตาม) ความสามารถในการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของภาวะซึมเศร้า ซึ่งประเมินจากการศึกษาฝาแฝดไว้ที่ราวร้อยละ 37 นั้นเป็นเรื่องจริง เพียงแต่กระจายอยู่ทั่ว

ตัวแปรพันธุกรรมจำนวนมากที่แต่ละตัวมีผลกระทบเล็กน้อยเสียจนแทบไม่มีความหมาย ไม่ได้กระจุกอยู่ใน "ยีนซีมเคร้า" เพียงหยิบมือเดียว ข้อนี้อธิบายได้ตรงๆ ว่าทำไมงานวิจัย ยีนต้องสงสัยรุ่นเก่า ซึ่งมีขนาดกลุ่มตัวอย่างมีฐานเพียง 345 คนตามการทบทวนวรรณกรรมที่ครอบคลุมปี 2000 ถึง 2009 จึงไม่มีกำลังทางสถิติที่จะตรวจจับผลกระทบเล็กน้อยนี้ได้เลย และกลับผลิตผลบวกออกมาในอัตราที่น่าตกใจแทน คือร้อยละ 96 ของข้อค้นพบยีนต้องสงสัยชิ้นใหม่ในการทบทวนวรรณกรรมนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับที่ทำซ้ำได้จริงเพียงร้อยละ 27

No universal explanation, and no shame in that

ไม่มีคำอธิบายที่ใช้ได้สากล และนั่นไม่ใช่เรื่องน่าอาย

None of this is a story of failure. It is a story of a field correcting itself in public, with preregistration, large samples, and honest reanalysis, which is exactly what functioning science looks like from the inside — messier than the tidy chemical-imbalance story ever was, and more accurate for being messier. What is missing is not evidence. It is a single mechanism, because there may not be one. One diagnostic label, several biologies, no gene that predicts it, no blood test that catches it, an inflammatory signature that applies to some but not most. The uncharted territory is not a gap waiting to be filled by one more study. It may be the honest shape of the thing itself.

ทั้งหมดนี้ไม่ใช่เรื่องราวความล้มเหลว แต่เป็นเรื่องราวของสาขาวิชาหนึ่งที่แก้ไขตัวเองอย่างเปิดเผยต่อสาธารณะ ด้วยการลงทะเบียนล่วงหน้า กลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ และการวิเคราะห์ซ้ำอย่างซื่อตรง ซึ่งนี่แหละคือหน้าตาของวิทยาศาสตร์ที่ทำงานได้จริงเมื่อมองจากข้างใน ยิ่งเหยียงกว่าเรื่องเล่าความไม่สมดุลของสารเคมีที่เรียบบร้อยสวยามมาโดยตลอด แต่ก็แม่นยำกว่าเพราะความยิ่งยงนั่นเอง สิ่งที่ขาดหายไปไม่ใช่หลักฐาน แต่คือกลไกเดียวที่จะอธิบายได้ทั้งหมด เพราะบางทีมันอาจไม่มีกลไกเดียวนั้นอยู่จริง ฉลากวินิจฉัยหนึ่งเดียว ชีววิทยาหลายแบบ ไม่มียีนใดทำนายมันได้ ไม่มีการตรวจเลือดใดจับมันได้ ลายเซ็นการอักเสบก็ใช้ได้กับผู้ป่วยแค่บางส่วนไม่ใช่ส่วนใหญ่ ดินแดนที่ยังไม่มีแผนที่ดินนี้ไม่ใช่ช่องว่างที่รอให้งานวิจัยอีกชิ้นมาเติมเต็ม แต่บางทีมันอาจเป็นรูปทรงที่แท้จริงของสิ่งนี้เองก็ได้

Overtured if: a large, preregistered, adequately powered study identified a biomarker — genetic, inflammatory, or otherwise — that reliably diagnosed major depression or predicted treatment response across the general depressed population, rather than within one imaging- or biology-defined subtype.

พลิกกลับได้หาก: มีงานวิจัยขนาดใหญ่ที่ลงทะเบียนล่วงหน้าและมีอำนาจทางสถิติเพียงพอ ระบุตัวบ่งชี้ทางชีวภาพได้สำเร็จ ไม่ว่าจะเป็นทางพันธุกรรม การอักเสบ หรือด้านอื่น ที่วินิจฉัยภาวะซึมเศร้าแบบเมเจอร์หรือทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างน่าเชื่อถือทั่วทั้งประชากรผู้ป่วยซึมเศร้า ไม่ใช่เพียงในประเภทย่อยแบบใดแบบหนึ่งที่กำหนดโดยภาพถ่ายหรือชีววิทยาเท่านั้น

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2020** · Dinga et al., "Dissecting diagnostic heterogeneity in depression by integrating neuroimaging and genetics," *Neuropsychopharmacology* — [PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7688954/>) - **2021** · "Biomarkers of Major Depressive Disorder: Knowing is Half the Battle," *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* — [cpn.or.kr](<https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758%2Fcpn.2021.19.1.12>) - **2019** · Osimo, Pillinger, Rodriguez, Khandaker, Pariante & Howes, "Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels," *Psychological Medicine* — [PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6712955/>) - **2019** · Border, Johnson, Evans, Smolen, Berley, Sullivan & Keller, "No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples," *American Journal of Psychiatry* — [psychiatryonline.org](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>) - **2018** · Wray et al. (PGC MDD Working Group), genome-wide association study of major depression, as reported within Border et al. 2019 — [American Journal of Psychiatry](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>)

- **2020** · Dinga et al., "Dissecting diagnostic heterogeneity in depression by integrating neuroimaging and genetics," *Neuropsychopharmacology* — [PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7688954/>) - **2021** · "Biomarkers of Major Depressive Disorder: Knowing is Half the Battle," *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* — [cpn.or.kr](<https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758%2Fcpn.2021.19.1.12>) - **2019** · Osimo, Pillinger, Rodriguez, Khandaker, Pariante & Howes, "Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels," *Psychological Medicine* — [PMC](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6712955/>) - **2019** · Border, Johnson, Evans, Smolen, Berley, Sullivan & Keller, "No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples," *American Journal of Psychiatry* — [psychiatryonline.org](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>) - **2018** · Wray et al.

(PGC MDD Working Group), genome-wide association study of major depression, as reported within Border et al. 2019 — [American Journal of Psychiatry](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>)

Agency in a Predictive World

การมีเจตจำนงในโลกแห่งการทำนาย

In one longitudinal study of depression's natural course, 70 percent of subjects had reached clinical remission within six months. By fifteen months, only 6 percent had not yet remitted. The median time to recovery, depending on which of four remission-duration definitions researchers applied — needing two, four, six, or twelve consecutive symptom-free months to count as recovered — ranged from 3.0 to 12.0 months. That is the first fact this closing chapter has to hold onto, and it needs to be held carefully, because it is true and it is not the whole picture.

ในการศึกษาระยะยาวชิ้นหนึ่งเกี่ยวกับแนวทางตามธรรมชาติของภาวะซึมเศร้า ผู้เข้าร่วมร้อยละ 70 เข้าสู่ภาวะทุเลาทางคลินิกภายในหกเดือน และเมื่อครบสิบห้าเดือน เหลือเพียงร้อยละ 6 ที่ยังไม่ทุเลา ระยะเวลามัธยฐานสู่การฟื้นตัวนั้นแตกต่างกันไปตามนิยามระยะเวลาทุเลาที่แบบที่นักวิจัยเลือกใช้ ซึ่งกำหนดให้ต้องปลอดอาการต่อเนื่องสอง สี่ หก หรือสิบสองเดือนจึงจะนับว่าฟื้นตัวแล้ว โดยมีค่าตั้งแต่ 3.0 ถึง 12.0 เดือน นี่คือข้อเท็จจริงข้อแรกที่ยกส่งท้ายนี้ต้องยึดไว้ และต้องยึดไว้อย่างระมัดระวัง เพราะมันเป็นความจริง แต่ไม่ใช่ภาพทั้งหมด

A separate three-year follow-up of hospitalized depressed patients — a more severely affected population than the community samples behind the numbers above — found a rougher course: 36 percent maintained remission across the full follow-up, 12 percent never reached remission at all, and 52 percent had a fluctuating course, moving in and out of symptoms over the three years. Both sets of numbers are correct. They describe different populations. A mild depressive episode treated in an outpatient setting and a severe episode requiring hospitalization are not the same statistical event, and stating one figure as if it applied equally to both would misrepresent the evidence in the direction of false comfort. The honest sentence is: depression's default course, especially outside hospital settings, is episodic, with most people eventually remitting — but severity and setting change the odds substantially, and no single percentage covers everyone carrying the diagnosis.

การติดตามผลอีกชิ้นหนึ่งเป็นเวลาสามปีในผู้ป่วยซึมเศร้าที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีอาการรุนแรงกว่ากลุ่มตัวอย่างในชุมชนที่อยู่เบื้องหลังตัวเลขข้างต้น พบแนวทางที่ขรุขระกว่า คือร้อยละ 36 คงภาวะทุเลาไว้ได้ตลอดการติดตามผล ร้อยละ 12 ไม่เคยเข้าสู่ภาวะทุเลาเลย และร้อยละ 52 มีอาการขึ้นๆ ลงๆ สลับกันตลอดสามปี ตัวเลขทั้งสองชุดถูกต้องทั้งคู่ เพียงแต่บรรยายประชากรคนละกลุ่ม อาการซึมเศร้าระดับไม่รุนแรงที่รักษาแบบผู้ป่วยนอก กับอาการรุนแรงที่ต้องนอนโรงพยาบาล ไม่ใช่เหตุการณ์ทางสถิติเดียวกัน การหยิบตัวเลขหนึ่งไปใช้ราวกับใช้ได้กับทั้งสองกรณีเท่าๆ กัน จะเป็นการบิดเบือนหลักฐานไปในทิศทางที่ปลอดภัยอย่างผิดๆ ประโยคที่ซื่อตรงคือแนวทางตามปกติของภาวะซึมเศร้า โดยเฉพาะนอกโรงพยาบาล คือเกิดเป็นช่วงๆ และคนส่วนใหญ่ในที่สุดจะทุเลาลง แต่ความรุนแรงและบริบทการรักษาเปลี่ยนโอกาสนี้ไปอย่างมาก และไม่มีตัวเลขเปอร์เซ็นต์ใดตัวเดียวที่ครอบคลุมทุกคนที่ได้รับการวินิจฉัยนี้

Remission, when it happens, is also not always permanent, and the data on what comes after deserve equal weight. In one cohort, 40 percent of patients who reached remission relapsed within fifteen months, and every one of those relapses occurred within the first ten months — meaning the risk clusters early rather than spreading evenly across time. Other literature reports relapse rates as high as 50 percent within two years of remission. Recurrence risk, moreover, rises with each additional past episode: a first episode carries lower odds of recurrence than a third or fourth. Depression's episodic pattern is not "cured once, resolved forever" for a meaningful share of people who experience it. It is closer to a condition that comes, often goes, and for some returns — with the timing and odds of that return depending on history, not fixed in advance.

ภาวะทุเลาเมื่อเกิดขึ้นแล้ว ก็ไม่ได้ถาวรเสมอไปเช่นกัน และข้อมูลเกี่ยวกับสิ่งที่เกิดขึ้น ภายหลังก็ควรได้รับน้ำหนักเท่าๆ กัน ในกลุ่มศึกษาหนึ่ง ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่เข้าสู่ ภาวะทุเลากลับมีอาการซ้ำภายในสัปดาห์เดือน และทุกกรณีของการกลับเป็นซ้ำนั้นเกิดขึ้น ภายในสัปดาห์แรกทั้งสิ้น ซึ่งหมายความว่าความเสี่ยงจะตกตัวอยู่ในช่วงต้น มากกว่าจะ กระจายเท่าๆ กันตลอดเวลา วรรณกรรมอื่นรายงานอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 50 ภายในสองปีหลังทุเลา ยิ่งไปกว่านั้น ความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำยังเพิ่มขึ้นตาม จำนวนครั้งที่เคยเป็นมาก่อน คือครั้งแรกมีโอกาสกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าครั้งที่สามหรือสี่ รูปแบบการเกิดเป็นช่วงๆ ของภาวะซึมเศร้าจึงไม่ใช่ "รักษาครั้งเดียวหายขาดตลอดไป" สำหรับคนจำนวนไม่น้อยที่เคยประสบภาวะนี้ มันใกล้เคียงกับสภาวะที่มาเยือน มักจะ จากไป และสำหรับบางคนก็กลับมาอีก โดยจังหวะเวลาและโอกาสที่จะกลับมานั้นขึ้นอยู่กับประวัติของแต่ละคน ไม่ได้ถูกกำหนดไว้ล่วงหน้า

What treatment actually delivers, measured honestly

สิ่งที่การรักษาให้ผลจริง เมื่อวัดอย่างตรงไปตรงมา

The largest real-world effectiveness trial of depression treatment ever conducted, STAR*D, funded by the National Institute of Mental Health and originally published by Trivedi and colleagues in 2006, offers the clearest single number for what a first medication trial actually does. In Step 1, patients starting on citalopram, remission was reported at 36.8 percent — treatment-naïve patients (those in their first depressive episode with no prior treatment) remitted at 43 percent, patients with a treatment history at 36 percent.

การทดลองประสิทธิผลในโลกจริงที่ใหญ่ที่สุดเท่าที่เคยมีมาสำหรับการรักษาภาวะซึมเศร้า คือ STAR*D ซึ่งได้รับทุนจาก National Institute of Mental Health และตีพิมพ์ครั้งแรกโดย Trivedi และคณะในปี 2006 ให้ตัวเลขเดียวที่ชัดเจนที่สุดว่าการลองใช้ยาขนานแรกให้ผลอะไรจริงๆ ในขั้นตอนที่ 1 ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ citalopram มีรายงานภาวะทุเลาอยู่ที่ร้อยละ 36.8 โดยผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษามาก่อน (คือผู้ที่อยู่ในช่วงซึมเศร้าครั้งแรกและไม่เคยรับการรักษาใดมาก่อน) ทุเลาที่ร้อยละ 43 ส่วนผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการรักษามาแล้วทุเลาที่ร้อยละ 36

That original figure has itself been reexamined. A 2023 to 2025 reanalysis published in BMJ, using a Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT) approach — a method for reconstructing a trial's results strictly from its original, pre-registered protocol criteria, correcting for any drift in how outcomes were defined after the fact — found a stricter first-step remission rate of 35.0 percent, close to but measurably below the originally reported number. This is not a minor footnote. It is a documented case of one of the most influential trials in psychiatric history having its own headline statistics disputed and partially revised downward by independent reanalysis using the trial's own preregistered rules. That correction belongs in the record for the same reason the oxytocin replication and the candidate-gene collapse belong in this book: a number that is repeated often enough starts to sound more solid than the evidence underneath it, and the discipline of going back to the original protocol is what keeps the number honest.

ตัวเลขดั้งเดิมนั้นเองก็ถูกนำมาตรวจสอบใหม่ในภายหลัง การวิเคราะห์ซ้ำระหว่างปี 2023 ถึง 2025 ซึ่งตีพิมพ์ใน BMJ โดยใช้แนวทาง Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT) วิธีการสร้างผลการทดลองขึ้นใหม่โดยยึดเกณฑ์โปรโตคอลดั้งเดิมที่ลงทะเบียนไว้ล่วงหน้าอย่างเคร่งครัด เพื่อแก้ไขความคลาดเคลื่อนใดๆ ที่เกิดจากการนิยามผลลัพธ์ใหม่ภายหลัง พบว่าอัตราทุเลาในขั้นแรกที่เข้มงวดกว่าอยู่ที่ร้อยละ 35.0 ใกล้เคียงแต่ต่ำกว่าตัวเลขที่รายงานไว้แต่แรกอย่างวัดได้ นี่ไม่ใช่เชิงอรรถเล็กๆ น้อยๆ แต่เป็นกรณีที่บันทึกไว้ว่าการทดลองที่ทรงอิทธิพลที่สุดชิ้นหนึ่งในประวัติศาสตร์จิตเวชศาสตร์ ถูกโต้แย้งตัวเลขหลักของตัวเอง และถูกปรับลดลงบางส่วนโดยการวิเคราะห์ซ้ำที่เป็นอิสระ ซึ่งใช้กฎเกณฑ์ที่การทดลองนั้นลงทะเบียนไว้ล่วงหน้าเอง การแก้ไขนี้สมควรอยู่ในบันทึกด้วยเหตุผลเดียวกับที่การทำซ้ำเรื่องออกซิโทซินและการล่มสลายของยีนต้องสงสัยสมควรอยู่ในหนังสือเล่มนี้ นั่นคือตัวเลขที่ถูกพูดซ้ำบ่อยพอจะเริ่มฟังดูหนักแน่นกว่าหลักฐานที่รองรับมันจริงๆ และวินัยของการย้อนกลับไปตรวจสอบโปรโตคอลดั้งเดิมต่างหากที่รักษาความเชื่อตรงของตัวเลขนั้นไว้

Read plainly, roughly one in three patients remits on the first medication tried. That is high enough to be a real, clinically meaningful effect — not a placebo-sized illusion. It is also low enough that most people need a second step, a different medication, or a different approach entirely. STAR*D was never a study that found "the" treatment for depression. It was a study that found, empirically and at scale, that no single first-line treatment works for most people — which is itself evidence for everything chapter eleven established about biological heterogeneity. A disorder with one cause would be expected to have one treatment with a high response rate. This one does not.

อ่านอย่างตรงไปตรงมา ผู้ป่วยราวหนึ่งในสามทุเลาลงเมื่อใช้ยาขนานแรกที่ลอง ตัวเลขนี้สูงพอที่จะถือเป็นผลจริงที่มีความหมายทางคลินิก ไม่ใช่ภาพลวงตาขนาดเท่ายาหลอก แต่ก็ต่ำพอที่คนส่วนใหญ่ยังต้องไปต่อขั้นที่สอง เปลี่ยนยา หรือเปลี่ยนแนวทางไปเลย ทั้งหมด STAR*D ไม่เคยเป็นงานวิจัยที่ค้นพบ "วิธีรักษา" ภาวะซึมเศร้าแต่อย่างใด แต่เป็นงานวิจัยที่พบเชิงประจักษ์ในระดับใหญ่ว่าไม่มีการรักษาขั้นแรกวิธีใดวิธีหนึ่งที่ได้ผลกับคนส่วนใหญ่ ซึ่งนั่นเองก็เป็นหลักฐานสนับสนุนทุกสิ่งที่บทที่สิบเอ็ดวางไว้เกี่ยวกับความหลากหลายทางชีวภาพ ความผิดปกติที่มีสาเหตุเดียวควรจะมีการรักษาวิธีเดียวที่ให้อัตราตอบสนองสูง แต่ภาวะนี้ไม่เป็นเช่นนั้น

What is established, and what is not

สิ่งที่ยืนยันได้แล้ว และสิ่งที่ยังยืนยันไม่ได้

It is worth naming, plainly, which claims in this book rest on settled ground and which remain live hypotheses, because the two have been sitting side by side across the last several chapters and the difference between them is the entire point.

ควรเอ่ยให้ชัดตรงๆ ว่าข้อกล่าวอ้างใดในหนังสือเล่มนี้ขึ้นอยู่กับพื้นฐานที่ยึดแล้ว และข้อใดยังคงเป็นสมมติฐานที่มีชีวิตอยู่ เพราะทั้งสองสิ่งนี้วางเคียงข้างกันมาตลอดหลายบทที่ผ่านมา และความแตกต่างระหว่างทั้งสองคือประเด็นทั้งหมดของเรื่องนี้

Established, in the sense of replicated across independent large samples: depression is heritable — twin studies put the figure near 37 percent — but that heritability is spread across many genetic variants of individually tiny effect, not concentrated in a small number of causal genes; the eighteen most historically studied candidate genes showed no reliable direct or gene-by-environment effect once tested in a sample of 621,214 people with more than 99.99 percent power to detect the originally claimed effect sizes. Established: social isolation, loneliness, and living alone each independently raise all-cause mortality risk, at magnitudes — 29 percent, 26 percent, and 32 percent respectively — that held consistently across gender, geography, and follow-up length in a pooled sample exceeding 3.4 million people. Established: depression correlates with measurable but non-universal inflammatory signatures, present in roughly a quarter to just over half of depressed patients depending on the threshold used, not in all of them. Established: for most people, especially outside hospital settings, a depressive episode is time-limited, with remission typically arriving within months rather than persisting indefinitely — while relapse remains a real and clustered risk for a meaningful fraction of those who do remit.

สิ่งที่ยืนยันได้แล้ว ในความหมายที่ว่าทำซ้ำได้ในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่เป็นอิสระจากกัน ได้แก่ ภาวะซึมเศร้าถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้จริง โดยการศึกษาฝาแฝดระบุตัวเลขไวใกล้ร้อยละ 37 แต่ความสามารถถ่ายทอดนั้นกระจายอยู่ทั่วตัวแปรพันธุกรรมจำนวนมากที่แต่ละตัวมีผลเพียงจิ๋วเดียว ไม่ได้กระจุกอยู่ในยีนก่อเหตุจำนวนน้อย ยีนต้องสงสัยที่ถูกศึกษามากที่สุด 18 ตัวในประวัติศาสตร์ไม่แสดงผลโดยตรงหรือผลจากปฏิสัมพันธ์ ยีน-สิ่งแวดล้อมที่เชื่อถือได้เลย เมื่อทดสอบในกลุ่มตัวอย่าง 621,214 คน ซึ่งมีอำนาจทางสถิติเกินร้อยละ 99.99 ในการตรวจจับขนาดผลกระทบที่เคยกล่าวอ้างไว้แต่แรก สิ่งที่ยืนยันได้แล้ว การแยกตัวจากสังคม ความเหงา และการอยู่คนเดียว ต่างเพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิตจากทุกสาเหตุอย่างเป็นอิสระต่อกัน ในขนาดร้อยละ 29, 26 และ 32 ตามลำดับ ซึ่งคงเส้นคงวาไม่ว่าจะแยกตามเพศ ภูมิศาสตร์ หรือระยะเวลาติดตามผล ในกลุ่มตัวอย่างรวมกว่า 3.4 ล้านคน สิ่งที่ยืนยันได้แล้ว ภาวะซึมเศร้าสัมพันธ์กับลายเส้นการอักเสบที่วัดได้แต่ไม่ได้เกิดกับทุกคน พบในผู้ป่วยราวหนึ่งในสี่ถึงเกินครึ่งเล็กน้อย ขึ้นอยู่กับเกณฑ์ที่ใช้ ไม่ใช่ในผู้ป่วยทุกคน สิ่งที่ยืนยันได้แล้ว สำหรับคนส่วนใหญ่ โดยเฉพาะนอกโรงพยาบาล อาการซึมเศร้าหนึ่งช่วงมีระยะเวลาจำกัด อาการมักทุเลาภายในไม่กี่

เดือน ไม่ได้คงอยู่ตลอดไป ในขณะที่การกลับเป็นซ้ำยังเป็นความเสี่ยงจริงที่กระจุกตัวอยู่สำหรับคนจำนวนไม่น้อยในกลุ่มที่ทุเลาแล้ว

Still hypothesis, explicitly flagged as such in the literature that produced it: that vagal afferent signaling — the eighty percent of the vagus nerve's fibers that carry information from body to brain — plays a causal role in human mood disorders, rather than merely correlating with them; that inflammation is a cause of depression in the patients who show it, rather than a consequence of it or an incidental marker of a distinct biological subtype; that oxytocin functions as a meaningful driver of trust and bonding in humans at the doses and delivery methods tested, a claim two independent, adequately powered replications failed to support; and that the neuroimaging subtypes now being identified within the single diagnostic category of major depressive disorder can be reliably separated into stable categories a clinician could use — a project the literature itself currently calls "largely unclear."

สิ่งที่ยังเป็นสมมติฐานอยู่ และวรรณกรรมที่สร้างสมมติฐานเหล่านั้นก็ระบุไว้ตรงๆ ว่าเป็นเช่นนั้น ได้แก่ การส่งสัญญาณของเส้นใยนำเข้าสู่ของเวกัส คือร้อยละ 80 ของเส้นใยประสาทเวกัสที่นำข้อมูลจากร่างกายขึ้นสู่สมอง มีบทบาทเป็นสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์ในมนุษย์ ไม่ใช่แค่สัมพันธ์กับมันเฉยๆ ว่าการอักเสบเป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยที่แสดงอาการนี้ ไม่ใช่ผลที่ตามมาหรือเป็นเพียงตัวบ่งชี้ที่เกิดร่วมโดยบังเอิญของประเภทย่อยทางชีวภาพแบบหนึ่ง ว่าออกซิโทซินทำหน้าที่เป็นตัวขับเคลื่อนความไวและความผูกพันในมนุษย์อย่างมีความหมายจริง ในขนาดยาและวิธีให้ยาที่เคยทดสอบ ซึ่งเป็นข้อกล่าวอ้างที่การทำซ้ำอย่างเป็นอิสระสองครั้งซึ่งมีอำนาจทางสถิติเพียงพอไม่สามารถสนับสนุนได้ และว่าประเภทย่อยทางประสาทภาพที่กำลังถูกระบุอยู่ในขณะนี้ภายในหมวดวินิจฉัยเดี่ยวของโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ จะสามารถแยกออกเป็นหมวดหมู่ที่คงตัวจนแพทย์นำไปใช้ได้จริง ซึ่งเป็นโครงการที่วรรณกรรมเองก็ยังเรียกในปัจจุบันว่า "ยังไม่ชัดเจนเป็นส่วนใหญ่"

The honest position, then, is neither of the two stories that circulate most widely. It is not "depression is a chemical imbalance with a known biological cause and a reliable fix" — the candidate-gene collapse and the absence of any validated biomarker rule that story out directly. It is also not "nothing is known and the whole field is guessing" — the isolation-mortality link, the polygenic genetic architecture, the STAR*D remission rates, and the episodic-course data are all real, replicated, quantified findings, not speculation. What is available is population-level regularity without individual-level prediction. Science can currently say, with real numbers behind it, what happens on average to large groups of people who share a diagnosis. It cannot yet say, for one specific person on one specific day, which subtype they carry, what their remission timeline will be, or which treatment will work on the first try.

จุดยืนที่ซื่อตรงจึงไม่ใช่เรื่องเล่าสองแบบที่แพร่หลายที่สุด ไม่ใช่ว่า "ภาวะซึมเศร้าคือความไม่สมดุลของสารเคมีที่มีสาเหตุทางชีวภาพที่รู้แน่ชัดและวิธีแก้ที่เชื่อถือได้" เพราะการล่มสลายของยีนต้องสงสัยและการไม่มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ผ่านการพิสูจน์ใดๆ เลย ตัดเรื่องเล่านั้นทิ้งไปโดยตรง และก็ไม่ใช่ว่า "ไม่มีใครรู้อะไรเลยและทั้งสาขาวิชากำลังเดาสุ่ม" เพราะความเชื่อมโยงระหว่างความโดดเดี่ยวกับการเสียชีวิต โครงสร้างพันธุกรรมแบบหลายยีน อัตราทุเลาของ STAR*D และข้อมูลแนวทางเป็นช่วงๆ ล้วนเป็นข้อค้นพบจริง ทำซ้ำได้ วัดเป็นตัวเลขได้ ไม่ใช่การคาดเดา สิ่งที่มีอยู่ในมือคือความสม่ำเสมอในระดับประชากร โดยไม่มีการทำนายในระดับปัจเจกบุคคล ขณะนี้วิทยาศาสตร์บอกได้ ด้วยตัวเลขจริงรองรับ ว่าโดยเฉลี่ยแล้วเกิดอะไรขึ้นกับคนกลุ่มใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยร่วมกัน แต่ยังบอกไม่ได้ว่าสำหรับคนคนหนึ่งในวันใดวันหนึ่ง เขาแบกรับประเททย่อยแบบใด เส้นทางการทุเลาของเขาจะเป็นอย่างไร หรือการรักษาแบบใดจะได้ผลตั้งแต่ครั้งแรก

That gap — between what is true of the group and what can be said of the one — is not a temporary embarrassment waiting on the next study to close it. It may be a structural feature of a disorder that a decade of imaging and genetics research has shown to be biologically plural rather than singular. A single label, "major depressive disorder," sits over several distinct underlying conditions that current science cannot yet tell apart in any one patient. That is the most precise sentence this book can offer about why prediction remains hard while the population statistics remain solid.

ช่องว่างนั้น ระหว่างสิ่งที่จริงสำหรับกลุ่มกับสิ่งที่พูดได้สำหรับคนคนเดียว ไม่ใช่ความน่าอายชั่วคราวที่รอให้งานวิจัยขึ้นไปมาปิดมันลง แต่อาจเป็นลักษณะเชิงโครงสร้างของความผิดปกติที่งานวิจัยด้านภาพถ่ายสมองและพันธุศาสตร์ตลอดสิบปีที่ผ่านมาได้แสดงให้เห็นแล้วว่ามีหลายชีววิทยาซ้อนกันอยู่ ไม่ใช่ชีววิทยาเดียว ฉลากเดียวคือ "โรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์" ครอบคลุมพื้นฐานที่แตกต่างกันหลายแบบไว้ ซึ่งวิทยาศาสตร์ปัจจุบันยังแยกไม่ออกในผู้ป่วยแต่ละราย นั่นคือประโยคที่แม่นยำที่สุดที่หนังสือเล่มนี้เสนอได้ว่าทำไมการทำนายจึงยังคงยากอยู่ ทั้งที่สถิติระดับประชากรนั้นมั่นคงดี

What the evidence does license, without overreaching past it, is this: the measured, replicated default course of a depressive episode, across the community samples where most episodes occur, is that it ends. Not always, not on a guaranteed schedule, not without real risk of return — the relapse data rule out any tidier version of that sentence. But 70 percent remitted within six months in one of the largest longitudinal analyses of this question, and that number was measured, not promised. It describes what happened to a large group of people who once carried the same diagnosis. It says nothing about any one person's calendar. Those two facts — the group statistic and its silence about the individual — are both true at once, and the evidence does not offer a way to collapse them into one.

สิ่งที่หลักฐานอนุญาตให้กล่าวได้ โดยไม่เกินเลยไปกว่านั้น มีดังนี้ แนวทางตามปกติของภาวะซึมเศร้าหนึ่งช่วง ที่วัดผลและทำซ้ำได้แล้ว ในกลุ่มตัวอย่างชุมชนซึ่งเป็นพื้นที่ที่ภาวะส่วนใหญ่เกิดขึ้น คือมันจบลง ไม่ใช่ทุกครั้ง ไม่ใช่ตามกำหนดเวลาที่รับประกันได้ และไม่ใช่ว่าโดยปราศจากความเสี่ยงจริงที่จะกลับมาอีก ข้อมูลการกลับเป็นซ้ำตัดความเป็นไปได้ของประโยชน์ที่เรียบรรยายกว่านี้ทิ้งไป แต่ร้อยละ 70 หลุดลงภายในหกเดือนในหนึ่งในการวิเคราะห์ระยะยาวที่ใหญ่ที่สุดของคำถามนี้ และตัวเลขนั้นมาจากการวัดจริง ไม่ใช่คำสัญญา มันบรรยายสิ่งที่เกิดขึ้นกับคนกลุ่มใหญ่ที่เคยได้รับการวินิจฉัยเดียวกัน มันไม่ได้บอกอะไรเลยเกี่ยวกับปฏิทินของคนคนใดคนหนึ่ง ข้อเท็จจริงสองข้อนี้ คือสถิติของกลุ่มกับความเจ็บของมันเป็นปัจเจกบุคคล เป็นจริงพร้อมกันทั้งคู่ และหลักฐานที่มีอยู่ไม่ได้เสนอทางให้ยุบทั้งสองข้อนี้ให้เหลือเพียงหนึ่งเดียว

Overtaken if: a subsequent large-scale, adequately powered longitudinal cohort study found that the majority of community-treated major depressive episodes do not remit within the timeframes reported here — reversing the current population-level finding that most depressive episodes are time-limited.

พลิกกลับได้หาก: มีการศึกษาระยะยาวแบบกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ที่มีอำนาจทางสถิติเพียงพอในภายหลัง พบว่าภาวะซึมเศร้าแบบเมเจอร์ที่รักษาในชุมชนส่วนใหญ่ไม่หลุดลงภายในกรอบเวลาที่รายงานไว้ในที่นี้ ซึ่งจะพลิกกลับข้อค้นพบระดับประชากรในปัจจุบันที่ว่าภาวะซึมเศร้าส่วนใหญ่มีระยะเวลาจำกัด

Sources

แหล่งข้อมูล

- **2016** · "Stability of remission rates in a 3-year follow-up of naturalistic treated depressed inpatients," BMC Psychiatry — [PMC](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4875666/>) - **2006** · Trivedi et al., STARD Step 1 results — [WikiJournalClub summary](<https://www.wikijournalclub.org/wiki/STAR-D>) - **2023-2025** · "Restoring STARD: A RIAT Reanalysis of Medication Augmentation Therapy After Failed SSRI Treatment Using Patient-Level Data with Fidelity to the Original Research Protocol" — [PMC](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12636637/>) - **2015** · Holt-Lunstad, Smith, Baker, Harris & Stephenson, "Loneliness and Social Isolation as Risk Factors for Mortality: A Meta-Analytic Review," Perspectives on Psychological Science — [SAGE Journals](<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1745691614568352>) - **2019** · Border, Johnson, Evans, Smolen, Berley, Sullivan & Keller, "No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples," American Journal of Psychiatry — [psychiatryonline.org](<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>) - **2000** · "Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder," American Journal of Psychiatry — [psychiatryonline.org](<https://psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.157.2.229>)

- **2016** · "Stability of remission rates in a 3-year follow-up of naturalistic treated depressed inpatients," BMC Psychiatry — [PMC](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4875666/>) - **2006** · Trivedi et al., STARD Step 1 results — [WikiJournalClub summary](<https://www.wikijournalclub.org/wiki/STAR-D>) - **2023-2025** · "Restoring STARD: A RIAT Reanalysis of Medication Augmentation Therapy After Failed SSRI Treatment Using Patient-Level Data with Fidelity to the Original Research Protocol" — [PMC](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12636637/>) - **2015** · Holt-Lunstad, Smith, Baker, Harris & Stephenson, "Loneliness and Social Isolation as Risk Factors for Mortality: A Meta-Analytic Review," Perspectives on Psychological Science — [SAGE Journals](<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1745691614568352>) - **2019** · Border, Johnson, Evans, Smolen, Berley, Sullivan & Keller, "No Support

for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples," American Journal of Psychiatry — [psychiatryonline.org](https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18070881) - **2000** · "Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder," American Journal of Psychiatry — [psychiatryonline.org](https://psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.157.2.229)

Built by a i ce - book on 2026-08-31 from the frozen spec in SPEC . j son. The English canon is the source of truth; the Thai rendition was made under source / CONTRACT . md and passed the block-parity gate. Request that produced this volume: “A bilingual English/Thai book, English canon with Thai rendered paragraph by paragraph, about what is actually happening inside a human brain during despair and during hope. It covers: why the serotonin chemical-imbalance story is a simplification and what the 2022 umbrella review actually found; what dopamine really does (wanting, not liking) and why anhedonia is a failure of pursuit rather than of pleasure; the stress axis, cortisol and what chronic stress does to the hippocampus; BDNF, synaptic loss and the neuroplasticity account of depression; why ketamine and psilocybin lift mood in hours rather than weeks and what that reveals about the mechanism; how the brain computes hope as a prediction about the future, reward prediction error and learned helplessness reconsidered; why exercise, sleep, light and other people change brain chemistry measurably; and what is still unknown. Serious science writing for a curious lay reader who is asking about his own mind, warm but never consoling with facts it cannot support, evidence-first, every claim cited, 12 chapters.”