

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.

ในปี 2022 ทีมวิจัยทีมหนึ่งแกะเทอร์โมสแตทตัวนั้นออกดู ว่าสายไฟข้างในมีอยู่จริงหรือไม่ เทอร์โมสแตทเป็นเครื่องจักรง่าย ๆ ชิ้นหนึ่ง มันอ่านค่าอุณหภูมิ เทียบกับค่าที่ตั้งไว้ เปิดหรือปิดบางอย่างเพื่อปิดช่องว่างระหว่างสองค่านั้น หลายทศวรรษที่ผ่านมา คำอธิบายภาวะซึมเศร้าที่คนทั่วไปได้ยินบ่อยที่สุดยืมเครื่องจักรชิ้นนี้มาทั้งชิ้น เรื่องเล่าที่ว่า ที่ไหนสักแห่งในสมอง สารเคมีชื่อ เซโรโทนิน มีระดับต่ำเกินไป เหมือนห้องที่หนาวเกินไป ยาต้านเศร้าเติมมันกลับขึ้นมา เหมือนเตาผิงที่ติดไฟ อุปมานี้สะอาด ง่าย และเป็นเหตุผลที่คนนับล้านได้ยินจากปากแพทย์หรืออ่านจากเอกสารกำกับยาว่าตนเอง "มีสารเคมีในสมองไม่สมดุล"

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.

ข้ออ้างที่เจาะจงที่สุดของแนวคิดนี้ไม่เคยถูกตอกให้แน่น แม้อุปมานี้จะโด่งดังเพียงใดก็ตาม ข้ออ้างนั้นคือ ผู้ป่วยซึมเศร้ามีเซโรโทนิน หรือมีการทำงานของเซโรโทนิน น้อยกว่าคนที่ไม่ป่วยอย่างวัดได้ แนวคิดนี้มีชื่อเรียกและมีสายตระกูลของมัน ย้อนไปถึงสมมติฐานที่ผูกกับจิตแพทย์ George Coppen แล้วแข็งตัวตลอดห้าสิบปีจนเกือบกลายเป็นสามัญสำนึกของสังคม: เซโรโทนินต่ำ อารมณ์ต่ำ ตัวเซโรโทนินเองเป็นโมเลกุลส่งสัญญาณ เป็นสารเคมีที่เซลล์ประสาทหลั่งออกมาคุยกันข้ามช่องว่างเล็ก ๆ ระหว่างเซลล์ที่เรียกว่า ซิแนปส์ มันมีบทบาทต่ออารมณ์ การนอนหลับ ความอยากอาหาร และอีกมากในระบบประสาท ส่วนนั้นไม่มีใครเถียง

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 ลงมือตรวจสอบข้ออ้างนั้น พวกเขาไม่ได้ทดลองใหม่ แต่ทำการทบทวนแบบร่ม (umbrella review) คือการศึกษาที่รวบงานศึกษาอื่นมาไว้ด้วยกัน กวาดหลักฐานก่อนใหญ่ทั้งหมดที่สะสมมาเรื่องเซโรโทนินกับภาวะซึมเศร้า แล้วถามว่าเมื่ออ่านพร้อมกันทั้งหมดแทนที่จะอ่านทีละชิ้น ภาพที่ได้คืออะไร งานชิ้นนี้ตีพิมพ์ในวารสาร *Molecular Psychiatry* เดือนกรกฎาคม 2022 อิงจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ การวิเคราะห์อภิมาน และการศึกษาชุดข้อมูลขนาดใหญ่รวม 17 ชิ้น สืบค้นถึงเดือนธันวาคม 2020 เป็นเส้นตาย มันครอบคลุมหลักฐาน 5 สายที่แยกจากกัน ได้แก่ เซโรโทนินและสารผลผลิตจากการสลายตัวที่วัดในเลือดและน้ำไขสันหลัง ความหนาแน่นของตัวรับเซโรโทนินชนิดหนึ่งในสมอง ปริมาณโปรตีนที่ดึงเซโรโทนินกลับเข้าเซลล์ประสาทเพื่อใช้ซ้ำ อารมณ์เปลี่ยนไปอย่างไรเมื่อตัดสารตั้งต้นของเซโรโทนินออกจากอาหาร และยีนของโปรตีนดังกล่าวกลับตัวนั้นเชื่อมกับความเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าหรือไม่

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.

ตลอดทั้งห้าสายหลักฐาน งานทบทวนนี้ไม่พบความเชื่อมโยงที่สอดคล้องกันระหว่างตัวบ่งชี้เซโรโทนินตัวใดเลยกับภาวะซึมเศร้า การศึกษาย่อยบางชิ้นใหญ่ทีเดียว การวิเคราะห์อภิมานของค่าผลผลิตจากการสลายตัวครอบคลุมคน 1,002 คน การวิเคราะห์อภิมานแบบโคฮอร์ตของเซโรโทนินในเลือดครอบคลุม 1,869 คน การศึกษาความเชื่อมโยงทางยีนครอบคลุม 115,257 คน และการวิเคราะห์อภิมานรวมอีกชิ้นของยีนตัวเดียวกันครอบคลุมอีก 43,165 คน ผลที่โผล่มาเรื่องตัวรับและโปรตีนดังกล่าวกลับนั้นอ่อนและไม่คงเส้นคงวา ทั้งยังแยกไม่ขาดจากผลของการใช้ยาต้านเศร้ามาก่อนหน้า — หลักฐานบางชิ้นชี้กลับทางด้วยซ้ำ คือการใช้ยาต้านเศร้าระยะยาวต่างหากที่กดระดับเซโรโทนินลง ไม่ใช่ภาวะซึมเศร้าเป็นต้นเหตุ ส่วนการศึกษาแบบตัดสารตั้งต้นออกจากอาหาร ทำในอาสาสมัครสุขภาพดี 566 คน และผู้มีประวัติครอบครัวเป็นซึมเศร้า 75 คน ก็ไม่พบผลต่ออารมณ์ที่เชื่อถือได้เช่นกัน หลักฐาน 17 ชุด วิจัย 5 แบบ ไม่มีสายไฟเส้นใดเชื่อมเซโรโทนินต่ำเข้ากับภาวะซึมเศร้าเลยสักเส้น

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.

งานทบทวนนี้ไม่ได้ผ่านไปโดยไม่ไร้เสียงคัดค้าน คณะผู้เขียนสามสิบหกคน นำโดย Sameer Jauhar และ Philip Cowen จาก King's College London และ Oxford ตีพิมพ์บทวิจารณ์อย่างเป็นทางการในวารสารเดียวกันเมื่อเดือนมิถุนายนปีถัดมา ชื่อ "A leaky umbrella has little value" พวกเขาไม่ได้เถียงว่าตัวเลขดิบของงานทบทวนแบบรุ่มนั้นผิด แต่เถียงว่าวิธีวิจัยผิด พวกเขาชี้ไปที่การเลือกรายงานเฉพาะบางส่วน การลดทอนให้ง่ายเกินจริง และความผิดพลาดในการตีความ และทุ่มข้อโต้แย้งหนักที่สุดลงที่งานวิจัยสองกลุ่ม คือการศึกษาแบบตัดสารตั้งต้นออกจากอาหาร กับการศึกษาถ่ายภาพสมองเพื่อดูตัวรับเซโรโทนิน สองด้านที่พวกเขาตัดสินว่าใกล้เคียงที่สุดกับการทดสอบบทบาทของเซโรโทนินในภาวะซึมเศร้าได้โดยตรง งานอีกชิ้นที่เกี่ยวข้องกัน เขียนโดย Jauhar, Cowen และ Michael Browning ชื่อ "Fifty years on: Serotonin and depression" ย้อนดูสมมติฐานดั้งเดิมของ Coppen ตลอดประวัติศาสตร์ทั้งเส้น และคัดค้านข้อสรุปของงานทบทวนแบบรุ่มจากจุดยืนที่มองโลกกว่านั้น

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 จุดยืนของพวกเขาดูตรง ๆ ว่า การพิจารณาพิสูจน์อยู่อีกฝั่ง: "การระตกอยู่ที่ฝ่ายอื่นที่ต้องนำเสนอหลักฐานที่น่าเชื่อถือ... ไม่ใช่หน้าที่ของเราที่จะต้องหักล้างทุกข้อสันนิษฐาน" ข้อพิพาทนี้มีรูปร่างเท่านั้นในปัจจุบัน มันไม่ใช่ความเห็นต่างว่ามีตัวเลขไหนนับผิด แต่เป็นความเห็นต่างว่าการไม่มีหลักฐาน ควรแปลว่าอะไรได้บ้าง และในบรรดาหลักฐานห้าสาย สองสายไหนควรหนักที่สุด ผู้อ่าน ควรรู้ว่าการทั้งสองฝ่ายมีอยู่จริง ตีพิมพ์ได้ชื่อใคร และยังไม่มีการถอนคำพูดของตน แม้แต่คำเดียว

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.

เรื่องเล่าที่แพร่หลายนี้มีอีกเส้นหนึ่ง เป็นเรื่องเวลา ยาต้านเศร้าที่เพิ่มปริมาณเซโรโทนินที่พร้อมใช้งานออกฤทธิ์ภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังเม็ดแรก ในแง่สรีรวิทยาถือว่าเร็ว แต่ผู้ป่วยและแพทย์บอกเล่าตรงกันมานานว่าผลดีต่ออารมณ์มาถึงก็ต่อเมื่อผ่านไปสองถึงหกสัปดาห์ ช่องว่างนี้อุปมาเรื่องเทอร์โมสตัทอธิบายลำพังตัวเองไม่ได้ ถ้าสารเคมีเป้าหมายถูกระบอบทันที ทำไมห้องถึงยังหนาวอยู่ทั้งเดือน Matthew Taylor, Nick Freemantle, John Geddes และ Zubin Bhagwagar จาก University of Oxford ทดสอบว่าภาพ "การออกฤทธิ์ล่าช้า" นั้นถูกต้องจริงหรือไม่ พวกเขา รวมข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม 28 ชิ้น ผู้ป่วยรวม 5,872 คน แบ่งเป็นกลุ่มยาหลอก 2,254 คน และกลุ่มที่ได้ SSRI 3,618 คน แล้วไล่ดูว่าอาการที่วัดผลได้เริ่มดีขึ้นเร็วแค่ไหน

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.

มันมาเร็ว ภายในสัปดาห์แรกของการรักษา ผู้ป่วยที่ได้ SSRI มีโอกาสทำคะแนนบนมาตรวัดภาวะซึมเศร้ามาตรฐานลดลงได้ถึง 50 เปอร์เซ็นต์แล้ว มากกว่ากลุ่มยาหลอก 1.64 เท่า — ความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่มีช่วงความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์อยู่ระหว่าง 1.2 ถึง 2.25 ตัดความเป็นไปได้ที่จะไม่มีผลออกไปได้สบาย ๆ แบบจำลองที่ผลดีสะสมขึ้นเรื่อย ๆ ตั้งแต่สัปดาห์แรกในอัตราที่ลดลงแบบลอการิทึม อธิบายข้อมูลโดยรวมได้ดีกว่าแบบจำลองที่มีจุดเปลี่ยนล่าช้าเกิดขึ้นจริงในสัปดาห์ถัด ๆ ไป ผลดีส่วนใหญ่ยังต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์กว่าจะสะสมครบ แต่แนวคิดเรื่อง "ช่วงเงียบ" ที่ไม่มีอะไรเกิดขึ้นเลยนั้นไปต่อกับข้อมูลจริงไม่ได้ บทวิจารณ์ในภายหลังโดย Barbui และ Cipriani ตั้งข้อสังเกตเรื่องอคติในการตีพิมพ์ของวรรณกรรมงานทดลองที่ใช้เป็นฐาน — งานทดลองที่ได้ผลลบอาจไม่เคยถูกตีพิมพ์เลยก็ได้ — แต่ข้อค้นพบเรื่องการออกฤทธิ์เร็วเองยังไม่เคยถูกหักล้างอย่างจริงจังนับแต่นั้น

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.

ทั้งหมดนี้ยังไม่ตัดสินว่ายาได้ผลหรือไม่ นั่นเป็นคำถามคนละข้อ และเป็นข้อที่ตอบได้ชัดเจนกว่า ค่ะ คุณอาจจะสงสัยว่าทำไมสองคำถามนี้มีคำตอบต่างกันได้ ยาตัวหนึ่งช่วยระบบชีวภาพในทางที่ช่วยผู้ป่วยได้ โดยที่ระบบนั้นไม่ใช่ระบบที่เรื่องเล่ายอดนิยมชี้ไว้ และโดยที่ยังไม่มีใครรู้ว่าระบบไหนควรได้เครดิต Andrea Cipriani นำความร่วมมือระดับนานาชาติทำการวิเคราะห์ห่อภิณแบบเครือข่ายจากการทดลองแบบสุ่มปกปิดสองทาง 522 ชิ้น ผู้เข้าร่วม 116,477 คน เทียบยาต้านเศร้า 21 ชนิด ตีพิมพ์ใน *The Lancet* ปี 2018 ยาทั้ง 21 ชนิดเอาชนะยาหลอกได้ในแง่อัตราการตอบสนองที่แปดสัปดาห์ นิยามข้ามการทดลองทั้งหมดว่าเป็นคะแนนมาตรฐานวัดภาวะซึมเศร้ามาตรฐานลดลงอย่างน้อย 50 เปอร์เซ็นต์ ขนาดของความได้เปรียบต่างกันไปตามตัวยา วัดเป็นอัตราส่วนแต้มต่อเทียบกับยาหลอกตั้งแต่ 2.13 สำหรับ amitriptyline ลงไปถึง 1.37 สำหรับ reboxetine — จริง แต่ไม่มาก และไม่เท่ากันในแต่ละตัว ยาบางตัวที่ชนะยาหลอก อย่าง fluoxetine และ reboxetine กลับด้อยกว่ายาตัวอื่นเมื่อวัดกันตรง ๆ ตัวต่อตัว บางตัว อย่าง sertraline และ escitalopram หนใช้ได้ดีกว่า คนเล็กยากกลางคันน้อยกว่า วัดในงานเดียวกันเป็น

อัตราส่วนเติมต่อการทนต่อยา 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.

บทวิจารณ์เชิงระเบียบวิธีที่ตีพิมพ์ปีเดียวกันในวารสาร *Frontiers in Psychiatry* ตั้งข้อควรระวังที่มีเหตุผลว่าคำว่า "ดีกว่ายาหลอก" ควรแปลได้แค่นั้น การทดลองส่วนใหญ่อาศัยมาตรวัดที่แพทย์เป็นผู้ประเมิน ไม่ใช่รายงานจากตัวผู้ป่วยเอง และความต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติบนมาตรวัดแบบนั้นไม่ได้แปลว่าเป็นความต่างที่ผู้ป่วยจะเรียกว่ามีความหมายในชีวิตประจำวัน ข้อควรระวังนี้ไม่ได้ล้มการตีความมาตรฐานของข้อมูล Cipriani — มันไม่ได้แสดงว่าช่องว่างระหว่างยากับยาหลอกเป็นภาพลวงตา — แต่มันเป็นข้อโต้แย้งที่ยังมีชีวิตเรื่องขนาดผลและวิธีวัด ยังไม่ยุติไปทางใดทางหนึ่ง และควรวางไว้เคียงข้างข้อค้นพบหลัก ไม่ใช่ถูกไถให้เรียบจนหายไป

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.

วางสองซีกนี้ไว้ข้างกัน ภาพที่ชัดตรงก็ไม่มีสโลแกนเดียวรองรับ เรื่องเล่าเรื่องสารเคมีไม่สมดุล อ่านในฐานะข้ออ้างเฉพาะเจาะจงว่าภาวะซึมเศร้าเกิดจากเซโรโทนินต่ำ ไม่มีหลักฐานหนุนเลยตลอดหลักฐาน 17 ชุดที่พาดผ่านวิธีวิจัย 5 แบบ — นั่นคือข้อค้นพบของ Moncrieff และมันยืนอยู่ได้แม้เจอข้อโต้แย้งเฉพาะจุดที่แหลมที่สุดของฝ่ายวิจารณ์ ต่อให้ฝ่ายวิจารณ์จะเถียงเรื่องน้ำหนักที่ควรให้กับสองในห้าสายหลักฐานนั้น ในเวลาเดียวกัน ยาที่สร้างขึ้นบนเรื่องเล่า นั้น ไม่ว่ามันได้ผลด้วยเหตุผลใด ก็เอาชนะยาหลอกได้อย่างวัดผลได้สำหรับภาวะซึมเศร้าระดับปานกลางถึงรุนแรง เห็นผลตั้งแต่สัปดาห์แรก และสะสมต่อไปอีกหลายสัปดาห์ เรื่องเล่าเรื่องกลไกนั้นผิด หรืออย่างน้อยก็ถูกขยายเกินตัวไปมาก ผลของการรักษาไม่ผิด แม้จะไม่สมบูรณ์และยังเถียงกันเรื่องขนาด

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: มีงานศึกษาขนาดใหญ่ที่ลงทะเบียนล่วงหน้าและไม่มีข้อโต้แย้งเชิงระเบียบวิธี เชื่อมตัวบ่งชี้เซโรโทนินเข้ากับการเกิดภาวะซึมเศร้าได้โดยตรง — แบบที่ไม่ปรากฏในงานทบทวนทั้งสิบเจ็ดฉบับที่สังเคราะห์ไว้ในปี 2022 — ได้รับการตีพิมพ์ และทำซ้ำได้อย่างเป็นอิสระ

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.

เครื่องยนต์เร่งได้จนสุดคันเร่งโดยที่ตัวรถไม่ขยับแม้แต่นิ้วเดียว ลูกสูบทำงาน เข็มวัดรอบพุ่งขึ้น เชื้อเพลิงเผาไหม้ — แต่เมื่อคลัตช์ถูกปลด พลังงานทั้งหมดนั้นไปไม่ถึงล้อ ระบบรางวัลในสมองแยกออกเป็นสองส่วนแบบเดียวกัน และคนมองข้ามมานาน เพราะจากภายนอก สองส่วนนั้นดูเป็นความรู้สึกเดียวกัน คือการอยากได้บางสิ่ง กับการเพลิดเพลินกับมันเมื่อได้มาแล้ว

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.

สารเคมีตัวเอกของเรื่องนี้คือโดปามีน โมเลกุลที่เซลล์ประสาทหลั่งออกมา และถูกผูกกับความสุขมานาน พาดหัวข่าวเรียกมันว่า "สารเคมีแห่งความสุข" ที่ทุกอย่างกระตุ้นได้ ตั้งแต่ช็อกโกแลตไปจนถึงยอดโลกในโซเชียลมีเดีย Kent Berridge กับ Terry Robinson ทำงานร่วมกันที่ University of Michigan และใช้เวลาสามทศวรรษพิสูจน์ว่าฉายนั่นผิด หรืออย่างน้อยก็ขาดไปมาก งานของทั้งคู่เริ่มในปี 1989 จากข้อสังเกตแปลกอย่างหนึ่งในหนูทดลอง หนูเหมือนทารกมนุษย์ตรงที่ทำหน้าเฉพาะแบบเมื่อได้รับหวาน เป็นปฏิกิริยาทางใบหน้าที่ชัดเจน คล้ายสีหน้า "ชอบ" แบบสะท้อนกลับ และทำหน้าอีกแบบเมื่อได้รับขม ถ้าโดปามีนคือสารเคมีแห่งความสุขของสมองจริง ทำลายระบบโดปามีนทั้งก็ต้องลบสีหน้า "ชอบ" ต่อหวานไปด้วย ผลไม่เป็นอย่างนั้น หนูที่โดปามีนถูกลดลงอย่างหนักยังทำหน้าพอใจแบบเดิมกับน้ำหวาน สิ่งที่เปลี่ยนคือมันยอมทุ่มแรงแค่ไหนเพื่อให้ได้น้ำหวานนั้นมา

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 ตั้งชื่อความต่างนี้ว่า wanting กับ liking liking คือความสุขดิบ ๆ ที่เกิดขณะประสบการณ์กำลังดำเนินอยู่ ระบบประสาทที่แบกมันไว้เล็กกว่าและเปราะบางกว่า และไม่พึ่งโดปามีนเลย ส่วน wanting เป็นคนละเรื่อง ทั้งคู่เรียกมันว่า incentive salience คือแรงที่วัตถุหรือเป้าหมายดึงดูดความสนใจและความพยายามของเราไว้ ก่อนจะได้สิ่งนั้นมา แรงดึงดูดนั้น — ความอยาก การเสาะหา การลुकออกจากโซฟา — คือสิ่งที่โดปามีนตามรอย สัตว์ตัวหนึ่งหรือคนคนหนึ่งอยากได้บางสิ่งอย่างรุนแรงได้โดยไม่ชอบมันเท่าไรเมื่อได้มา และชอบบางสิ่งได้โดยไม่คิดจะลงแรงเพิ่มเพื่อให้ได้มันมาอีก ในชีวิตปกติสองระบบนี้เดินไปด้วยกัน คนจึงเข้าใจผิดว่ามันเป็นระบบเดียวมานาน ต้องมีความเสียหาย การเสพติด หรือภาวะซึมเศร้าเข้ามาดึงมันออกจากกัน จึงเห็นว่าแท้จริงมันไม่เคยเชื่อมติดกันมาตั้งแต่ต้น

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.

การแยก wanting ออกจาก liking ทุกวันนี้ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางในฐานะความรู้พื้นฐานทางประสาทวิทยาศาสตร์ ตามคำของผู้เขียนเองในงานทบทวนฉบับล่าสุด ข้อถกเถียงทางวิทยาศาสตร์ที่ยังเดินอยู่จริงส่วนใหญ่อยู่ในงานเขียนช่วงหลังของ Berridge เอง ที่เขาเรียกว่า "ข้อถกเถียงเรื่อง incentive salience ของโดปามีน" และเถียงกันเรื่องขอบเขตที่แน่ชัดว่าทฤษฎี incentive-sensitization อธิบายการเสพติดได้ 'ไกลแค่ไหน' ไม่ใช่เถียงว่า wanting กับ liking เป็นคนละระบบกันจริงหรือไม่ Berridge และ Robinson ขยายทฤษฎีนี้ต่อเนื่องตลอดสามทศวรรษ วางกรอบให้เป็นทางการในงานทบทวนปี 2016 และกลับมาอีกครั้งในบทความย้อนมองปี 2025 ในวาระครบสามสิบปีนับจากที่เสนอการแบ่งนี้ครั้งแรก ความต่างนี้สำคัญมากเมื่อหันไปตอบคำถามทางคลินิก ว่าเกิดอะไรขึ้นจริง ๆ เมื่อใครสักคนสูญเสียความสามารถที่จะรู้สึกถึงความสุข

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) คือศัพท์ทางคลินิกของความสูญเสีย นั่นคือรู้สึกถึงความสุขไม่ได้ และถูกจัดเป็นอาการหลักอย่างหนึ่งของโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ คู่กับอารมณ์ซึมเศร้าเอง หลายทศวรรษที่ผ่านมาอาการนี้ถูกอธิบายว่าเป็นความขาดหนึ่ง และภาษาพูดทั่วไปก็ยังอธิบายแบบนั้นอยู่ คือสิ่งที่เคยอร่อย เคยรู้สึกดี เคยดูสวย จู๋ ๆ ก็ไม่ให้ความรู้สึกอะไรอีก ภาพในใจที่มากับคำอธิบายนั้นคือปุ่มปรับความสุขที่ถูกหมุนลงจนเกือบศูนย์ทุกด้าน กรอบคิด wanting/liking วางทางเลือกอื่นไว้ตรงข้ามภาพนั้น ทั้งชวนอึดอัดและทดสอบได้ ถ้าความบกพร่องในภาวะซึมเศร้าไม่ได้อยู่ที่ liking เป็นหลักเลยละ ไม่ใช่การตอบสนองต่อสิ่งดี ๆ ที่ราบเรียบลงเมื่อมันมาถึง แต่อยู่ที่ wanting คือระบบเฉพาะที่ผลักดันคนลูกไปคว้าสิ่งเหล่านั้นล้มเหลวตั้งแต่แรก ปลดปล่อยความสุขที่ยังเหลืออยู่ค้างอยู่ปลายหางของภารกิจที่ส่วนใหญ่ไม่ได้ลงมือทำในแต่ละวัน

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 กับ David Zald ที่ Vanderbilt University สร้างเครื่องมือขึ้นมาทดสอบคำถามนั้นตรง ๆ แทนการรายงานตนเอง เครื่องมือนี้ชื่อ Effort-Expenditure for Rewards Task หรือ EEFRT และทำงานเหมือนการเลือกเชิงเศรษฐศาสตร์ง่าย ๆ ที่ทำซ้ำหลายรอบ แต่ละรอบผู้เข้าร่วมเลือกระหว่างภารกิจกดปุ่มแบบง่ายที่ให้รางวัลน้อยแต่ได้แน่ กับภารกิจที่ยากกว่า ให้รางวัลสูงกว่า ต้องออกแรงกายมากกว่า และไม่ได้รางวัลเสมอไป โดยความน่าจะเป็นและมูลค่าเป็นดอลลาร์ของรางวัลเปลี่ยนไปทุกรอบ ภารกิจนี้ไม่ถามใครว่าคาดว่าจะมีความสุขแค่ไหน มันวัดว่าคนคนนั้นยอมลงแรงเพื่ออะไรจริง ๆ รอบแล้วรอบเล่า ภายใต้โอกาสที่เปลี่ยนไป ในงานตรวจสอบความตรงต้นฉบับปี 2009 ตีพิมพ์เดือนสิงหาคมปีนั้น นักศึกษาปริญญาตรี 61 คนทำภารกิจนี้ควบคู่กับแบบวัดรายงานตนเองมาตรฐานเรื่องภาวะไร้ความสุขเชิงคุณลักษณะและอารมณ์ ผลออกมาเป็นความสัมพันธ์ผกผันที่ชัดเจน ยิ่งรายงานว่ามีภาวะไร้ความสุขมาก ก็ยิ่งเลือกทางง่ายที่ให้รางวัลน้อยบ่อยขึ้นแทนทางยากที่จ่ายมากกว่า ภาวะไร้ความสุขที่วัดแบบนี้ดูไม่เหมือนเครื่องตรวจจับความสุขที่พึง แต่เหมือนคันเร่งที่เสีย คือไม่ยอมลงแรงไล่ตามผล

ตอบแทนอย่างเจาะจง เห็นได้จากพฤติกรรมการเลือก ไม่ใช่เชื่อมั่นเอาจากแบบสอบถาม
อารมณ์อย่างเดียว

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.

ข้อค้นพบนั้นได้มาจากนักศึกษาสุขภาพจิตที่มีภาวะไร้ความสุขเชิงคุณลักษณะต่างระดับกัน จึงต้องทดสอบซ้ำในคนที่ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์จริง ๆ ไม่ใช่แค่คนที่ได้คะแนนแบบสอบถามอารมณ์สูงหรือต่ำ Treadway กลับมาที่คำถามนี้ร่วมกับ John Bossaller, Ronald Shelton และ David Zald ในงานศึกษาปี 2012 ที่เทียบผลการทำ EEfRT ของผู้ป่วยซึมเศร้าในปัจจุบันกับอาสาสมัครสุขภาพจิต ผู้ป่วยซึมเศร้าเลือกทางที่ต้องออกแรงมากและได้รางวัลสูงน้อยกว่ากลุ่มควบคุม สอดคล้องกับผลก่อนหน้านี้ แต่งานนี้ไปไกลกว่านั้น การเลือกของพวกเขายังตอบสนองต่อข้อมูลเรื่องโอกาสได้รางวัลและขนาดของรางวัลน้อยกว่าด้วย พูดอีกอย่าง ไม่ใช่แค่อยากได้น้อยลง แต่การตัดสินใจของพวกเขาไวต่อมูลค่าจริงของรางวัลน้อยลง รวากับสัญญาณที่โยงแรงที่ลงไปเข้ากับผลตอบแทนที่คาดหวังไว้ถูกลดทอน มากกว่าที่ตัวผลตอบแทนเองจะรู้สึกเล็กลงเมื่อได้รับมา ผู้เขียนวางสิ่งนี้ไว้เป็นแบบจำลองเชิงแปรผลของภาวะไร้ความสุขด้านแรงจูงใจ (motivational anhedonia) เป็นคำที่เชื่อมสองโลกเข้าหากัน หมายถึงเครื่องมือวัดในมนุษย์ที่สร้างขึ้นในห้องทดลองโดยตั้งใจให้สะท้อนกลไกเดียวกับที่แยกออกมาได้ครั้งแรกในหนูของ 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.

งานสองชิ้นนี้ไปได้ไกลคนละระยะ และควรพูดให้ตรง การตรวจสอบความตรงของ EEfRT ครั้งแรกทำในนักศึกษาสุขภาพดี 61 คน ให้คะแนนตามระดับต่อเนื่องของภาวะไร้ความสุขเชิงคุณลักษณะ ไม่ได้วินิจฉัยว่าเป็นโรคซึมเศร้าเลย เป็นการสาธิตว่าภารกิจนี้จับรูปแบบพฤติกรรมที่มีจริงได้ ยังไม่ใช่ข้อค้นพบทางคลินิก งานปี 2012 ต่างหากที่พาข้ออ้างนี้เข้าคลินิก และพาเข้าไปด้วยการเทียบตรง ๆ ระหว่างผู้ป่วยที่วินิจฉัยแล้วว่าซึมเศร้าอยู่ในปัจจุบันกับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี ไม่ใช่กลุ่มนักศึกษาอีกชุด นั่นคือการต่อยอดที่มีน้ำหนัก แต่ก็ยังเป็นงานทางคลินิกชิ้นเดียวที่ขยายผลจากรูปแบบซึ่งเห็นครั้งแรกในกลุ่มเล็กกว่ามากและไม่ใช้กลุ่มผู้ป่วย ไม่ใช่การทดลองทางคลินิกขนาดใหญ่หลายสถาบัน ข้อค้นพบนี้หนักแน่นพอจะใช้เป็นฐานของบทนี้ ยังไม่ได้ถูกทำซ้ำมากพอจะถือว่าไม่มีทางผิด

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.

สองสายงานวิจัยนี้อ่านคู่กันแล้วหนุนคำอธิบายที่เจาะจงและทดสอบได้เรื่องภาวะไร้ความสุขในโรคซึมเศร้า สายหนึ่งอยู่ในสัตว์ฟันแทะ ตามรอยวงจรเคมี อีกสายอยู่ในมนุษย์ วัดพฤติกรรมการเลือก แต่รูปร่างของการอนุมานนี้ต้องพูดกันตรง ๆ ไม่มีงานชิ้นไหนเอาผู้ป่วยซึมเศร้าเข้าเครื่องสแกนสมอง ดูสัญญาณ wanting ของโดปามีนโดยตรง แล้วให้ทำ EEfRT ในคราวเดียวกัน สะพานระหว่างข้อมูลจากหนูกับข้อมูลทางคลินิกเป็นการสังเคราะห์ สร้างจากโครงการวิจัยสองโครงการที่แยกจากกัน และไม่เคยถูกออกแบบให้เป็นการทดลองต่อเนื่องเดียวกัน สิ่งที่สะพานนี้ให้ไม่ใช่บทพิสูจน์ว่ามีห่วงโซ่ไม่ขาดตอนจากโมเลกุลถึงอาการ แต่เป็นข้ออ้างที่พิสูจน์ว่าผิดได้ (falsifiable) มาแทนข้ออ้างที่คลุมเครือ นั่นคือ เมื่อผู้ป่วยซึมเศร้าบอกว่าไม่ยอมทำสิ่งที่เคยมีความหมายกับตัวเองอีกแล้ว ความบกพร่องที่กำลังถูกตรวจสอบไม่ใช่ความขาดต่อความสุข เท่ากับเป็นความล้มเหลวเฉพาะจุดของระบบที่แปลงเป้าหมายให้กลายเป็นการไล่ล่า ข้ออ้างนี้ทดสอบต่อได้ ปรับได้ หักล้างได้ ส่วนสิ่งที่มันมาแทน คือข้อสันนิษฐานว่าภาวะซึมเศร้าแค่ทำให้ความรู้สึกทั้งหมดแบนราบลงเท่ากัน ทดสอบไม่ได้เลยตั้งแต่ต้น เพราะมันไม่เคยแม่นยำพอจะผิด

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.

ภาพเครื่องยนต์เร่งเปล่าจากต้นบทมีคมอยู่จุดหนึ่งที่เราควรเก็บไว้ เครื่องดับกับคลัตช์ที่ถูกปลด มองจากที่นั่งคนขับเหมือนกันทุกประการ คือรถไม่ขยับทั้งสองกรณี ความต่างระหว่าง wanting กับ liking คือคำตอบของช่างต่อภาพนั้น เป็นวิธีถามว่าชิ้นส่วนไหนกันแน่ที่หยุดทำงาน ก่อนจะเหมาว่าทั้งเครื่องพัง

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: งานศึกษาทางคลินิกที่มีกำลังทางสถิติพบว่า การเลือกลงแรงใน EEfRT ของผู้ป่วยซึมเศร้าแปรตามความน่าจะเป็นและขนาดของรางวัลตามปกติ เมื่อควบคุมสภาวะอารมณ์อย่างเหมาะสมแล้ว นั้นจะแสดงว่าความบกพร่องนี้แปรตามความรุนแรงของอาการโดยรวม ไม่ใช่กลไกเฉพาะของ 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.

เครื่องตรวจจับควันมีไว้ให้ดังสั้น ๆ ครั้งเดียวแล้วหยุด มันถูกตั้งค่ามาสำหรับเหตุฉุกเฉินที่จบลงได้ — ไฟถูกดับ ขนปังไหม้ถูกชูดออกจากกระทะ ควันจางไปจากห้อง วงจรรีเซ็ตตัวเอง เครื่องที่สวิตช์ปิดพังไปแล้ว ร้องเรื่อย ๆ ตลอดบ่ายวันธรรมดาที่ไม่มีไฟไหม้อยู่ตรงไหนเลย ไม่ได้ปกป้องใครสักคน มันแค่ก่อกินแบตเตอรี่ของตัวเองไปเรื่อย ๆ ขณะที่ทุกคนในบ้านชินกับเสียงนั้นไปเอง ระบบตอบสนองต่อความเครียดของร่างกายถูกสร้างบนตรรกะแบบ "ทำงานครั้งเดียวจบ" อย่างเดียวกัน ในภาวะซึมเศร้า ในบาดแผลทางใจที่ยืดเยื้อ ในภาวะเฝ้าระวังที่ไม่เคยได้รับสัญญาณให้ผ่อนคลาย ระบบนี้ทำตัวเหมือนสัญญาณเตือนที่สวิตช์ค้าง และความรู้สึกหรือจากตรงนั้นไม่ใช่คำเปรียบเทียบ มันโผล่ขึ้นมาให้เราได้บนภาพสแกนสมอง

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.

ระบบที่ว่าเป็นคือแกนไฮโปทาลามัส-พิทูอิทารี-อะดรีนัล (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) หรือแกน HPA ตั้งชื่อตามโครงสร้างสามส่วนที่ส่งสัญญาณต่อกันเป็นทอด ๆ ได้แก่ ไฮโปทาลามัสที่ฐานสมอง ต่อมพิทูอิทารีที่อยู่ใต้ลงไป และต่อมหมวกไตที่เกาะอยู่เหนือไต เมื่อเจอกับคุกคาม ไฮโปทาลามัสส่งสัญญาณไปยังต่อมพิทูอิทารี ต่อมพิทูอิทารีส่งต่อไปยังต่อมหมวกไต ต่อมหมวกไตหลั่งคอร์ติซอล ฮอรโมนที่ระดมพลังงานเร่งความตื่นตัว และกดดันที่ร่างกายพอขาดได้ชั่วคราวอย่างการย่อยอาหารและการซ่อมเนื้อเยื่อระยะยาว ในระบบที่ปกติ ปฏิกริยาถูกไข่นี้พักเบรกมาในตัว คอร์ติซอลที่สูงขึ้นย้อนกลับไปสั่งไฮโปทาลามัสกับต่อมพิทูอิทารีให้หยุด สัญญาณเตือนจึงดับเองเมื่อภัยผ่านพ้น Carmine Pariante และ Stafford Lightman จาก King's College London และ University of Bristol ทบทวนงานวิจัยสี่ทศวรรษว่าวงจรนี้เป็นอย่างไรในโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ และรายงานหนึ่งในข้อค้นพบที่มั่นคงที่สุดของสาขานี้ แกน HPA ในผู้ป่วยซึมเศร้าเดินร้อนเกิน คอร์ติซอลสูงทั้งในน้ำลาย เลือด และปัสสาวะ ต่อมพิทูอิทารี

และต่อมหมวกไตเองก็โตขึ้นจนวัดได้ ราวกับถูกใช้งานหนักจนขยายตัว และเบรกป้อนกลับ — กลไกที่ควรปิดสัญญาณเตือน — ไม่ทำงานอย่างที่ควร

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.

ความสามารถในการทำซ้ำของข้อค้นพบนี้ กับคำอธิบายว่าทำไมจึงเป็นเช่นนั้น เป็นคนละเรื่องกัน งานทบทวนของ Pariante และ Lightman ทำให้เห็นชัด และเรื่องนี้สมควรพูดตรง ๆ มากกว่ากลบไว้ การที่คอร์ติซอลสูงในภาวะซึมเศร้าแทบไม่มีใครโต้แย้งจริงจัง มันโผล่ซ้ำตลอดสี่สิบปีของงานวิจัยที่ใช้วิธีต่างกันในกลุ่มประชากรต่างกัน คำถามที่ยังเปิดอยู่จริง ๆ และเป็นแกนของงานทบทวนนี้ คือทำไมเบรกป้อนกลับถึงล้มเหลว คำอธิบายหนึ่งที่ทั้งคู่ขุ่นน้ำหนกไว้คือภาวะดื้อต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid receptor resistance) แนวคิดที่ว่าเซลล์ซึ่งมีหน้าที่รับรู้คอร์ติซอลในกระแสเลือดและส่งสัญญาณ "หยุดได้แล้ว" ย้อนขึ้นไปนั้น ตอบสนองน้อยลงเมื่อเวลาผ่านไป เค้ายังเหยียบเบรก แต่รถไม่ชะลอแล้ว ยังมีเส้นทางอื่นแข่งกับคำอธิบายนี้อยู่ ตอนทำงานทบทวนปี 2008 ออกมา วงการยังไม่ได้ข้อสรุปว่ากลไกใด หรือกลไกใดผสมกันบ้าง ที่เป็นตัวการ Pariante กับ Lightman จึงวางบทความของตนอย่างชัดเจนให้เป็นการเทียบคำอธิบายคลาสสิกแบบเก่ากับผู้ท้าชิงหน้าใหม่เหล่านี้ ไม่ใช่การประกาศว่าเรื่องนี้จบแล้ว

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.

เนื้อเยื่อหนึ่งที่อยู่ปลายทางของคอร์ติซอลสูงเรื้อรังคือฮิปโปแคมปัส โครงสร้างรูปม้าน้ำที่ฝังอยู่ในสมองกลีบขมับแต่ละข้าง เป็นหัวใจของการสร้างความทรงจำใหม่ และที่สำคัญคือมีตัวรับคอร์ติซอลหนาแน่นผิดปกติ มันจึงเป็นหนึ่งในบริเวณสมองที่รับฤทธิ์ของคอร์ติซอลตรงที่สุด เหมือนแนวชายฝั่งที่ต้องรับน้ำขึ้นน้ำลงซึ่งแผ่นดินตอนในไม่เคยสัมผัส Robert Sapolsky จาก Stanford ใช้เวลาเกือบทั้งชีวิตการทำงานตามรอยว่าการรับกลูโคคอร์ติคอยด์ต่อเนื่องยาวนาน — กลูโคคอร์ติคอยด์คือกลุ่มฮอร์โมนที่คอร์ติซอลสังกัดอยู่ — ทำอะไรกับโครงสร้างนี้ เขาต่อยอดจากสมมติฐาน glucocorticoid cascade

ที่เสนอไว้หลายปีก่อนร่วมกับ Krey และ McEwen ซึ่งอธิบายวงจรป้อนกลับที่ฮอร์โมนความเครียดทำลายเนื้อสมองส่วนที่ควรช่วยปิดการตอบสนองต่อความเครียดเสียเอง จนการตอบสนองครั้งต่อ ๆ ไปอาจย่ำแย่ได้มากขึ้น ในงานทบทวนปี 2000 ที่ตีพิมพ์ใน Archives of General Psychiatry Sapolsky รวบรวมหลักฐานจากสามภาวะที่ต่างกันคนละทาง แต่มีจุดร่วมข้อเดียวคือได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์สูงผิดปกติ กลุ่มอาการคุชซิง (Cushing syndrome) เป็นโรคที่ร่างกายผลิตคอร์ติซอลเกินโดยตรง ไม่เกี่ยวกับอารมณ์เลย จึงเป็นการทดลองตามธรรมชาติที่มีค่ามาก เพราะการเปลี่ยนแปลงของฮิโปแคมปัสที่พบในโรคนี้อธิบายด้วยภาวะซึมเศร้าไม่ได้ ภาวะซึมเศร้าแบบเมเจอร์ที่เป็นซ้ำตามข้อค้นพบของ Pariante และ Lightman ก็มีแกน HPA ที่ทำงานเกินปกติเป็นของตัวเอง ส่วนโรคเครียดหลังเหตุการณ์สะเทือนขวัญ (PTSD) มีรูปแบบความปรวนแปรของฮอร์โมนความเครียดของมันเอง ผูกกับประวัติการถูกระงับที่ต่างออกไปคนละเรื่อง สามภาวะ สามจุดกำเนิด การได้รับฮอร์โมนร่วมกันหนึ่งอย่าง และทั้งสามภาวะ ต่างคนต่างวัดปริมาตรฮิโปแคมปัสออกมาเล็กกว่าคนที่จับคู่ลักษณะใกล้เคียงกันแต่ไม่มีภาวะนั้นเมื่อดูจากภาพสแกนสมอง

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 — ความเป็นพิษของกลูโคคอร์ติคอยด์ ความเสียหายที่สะสมในเนื้อเยื่อประสาทบางภายใต้ภาระฮอร์โมนเรื้อรัง — แต่ Sapolsky ระบุไว้ตรง ๆ ในงานทบทวนของเขาเองว่า การบรรจบกันข้ามหลายภาวะไม่ใช่บทพิสูจน์กลไกภายในภาวะใดภาวะหนึ่ง ข้อควรระวังข้อนี้สำคัญมากต่อวิธีอ่านข้อค้นพบถัดไปที่เจาะจงกว่านี้

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 บีบคำถามให้แคบลงเหลือเฉพาะภาวะซึมเศร้าแบบขั้วเดียว (unipolar depression) แล้ววิเคราะห์ห่อหุ้มอย่างเป็นทางการ รวมงานศึกษาปริมาตรด้วย MRI 12 ชิ้น ครอบคลุมผู้ป่วยซึมเศร้า 351 คน เทียบกลุ่มควบคุมสุขภาพดี 279 คน ตีพิมพ์ปี 2004 ผลรวมคือความบกพร่องที่มีอยู่จริงและหนักแน่นทางสถิติ ปริมาตรฮิปโปแคมปัสเฉลี่ยเล็กลง 8 เปอร์เซ็นต์ทางซ้าย และ 10 เปอร์เซ็นต์ทางขวา ขนาดผลมาตรฐาน -0.38 ทางซ้าย -0.32 ทางขวา ช่วงความเชื่อมั่นทั้งสองข้างไม่ครอบคลุมศูนย์ การวิเคราะห์เพิ่มเติมในข้อมูลชุดเดียวกันพบว่าขนาดของความบกพร่องแปรตามจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยเคยเป็นซึมเศร้า เป็นความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติทางด้านขวา ($r = -0.30$) ไม่ได้แปรตามอายุ และไม่ได้แปรตามว่าเป็นครั้งแรกหรือไม่ คนที่ผ่านมามากครั้งมีฮิปโปแคมปัสเล็กกว่า ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) ที่ตรวจจากชุดงานศึกษาเดียวกัน ไม่แสดงรูปแบบนี้ ข้อนี้ค้านคำอธิบายกว้าง ๆ แบบ "ความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดไหนก็ได้" และหนุอะไรที่เจาะจงกว่า คือภาระความเครียดที่วนกลับมาซ้ำของภาวะซึมเศร้าแบบขั้วเดียว

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 เปอร์เซ็นต์ต้องมีคำกำกับทันทีก่อนจะเดินทางต่อไปไกลกว่านี้ เพราะงานวิเคราะห์หออภิบาลรุ่นหลังที่เล็งแคบกว่าเดิมพบสิ่งที่เปลี่ยนความหมายของมัน เมื่อจำกัดการวิเคราะห์ไว้เฉพาะภาวะซึมเศร้าครั้งแรก คือผู้ป่วยที่ถูกสแกนในช่วงหรือใกล้อาการซึมเศร้าครั้งแรกของตน แทนกลุ่มตัวอย่างแบบผสมที่เป็นซ้ำอย่างในกลุ่มของ Videbech และ Ravnkilde งานวิเคราะห์หออภิบาลปี 2012 ที่เชื่อมโยงกับ King's College London พบความบกพร่องที่เล็กกว่ามาก ราว 4.0 เปอร์เซ็นต์ทางซ้ายและ 4.5 เปอร์เซ็นต์ทางขวา ราวครึ่งหนึ่งของขนาดที่รายงานไว้ในภาวะซึมเศร้าที่เป็นซ้ำ วางสองผลนี้ไว้ข้างกัน มันไม่ได้ขัดกัน ทั้งคู่เข้ากันได้กับโรคที่เก็บต้นทุนทางกายสะสมขึ้นทุกครั้ง ที่กลับมา ไม่ใช่โรคที่เริ่มต้นด้วยการสูญเสียปริมาตรคงที่ตั้งแต่แรก ตัวเลขพาดหัว 8 ถึง 10 เปอร์เซ็นต์จึงไม่ใช่คุณสมบัติตายตัวของ "การเป็นโรคซึมเศร้า" มันใกล้กับยอดสะสมที่เพิ่มขึ้นเรื่อย 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.

ข้อควรระวังที่ใหญ่ที่สุดในบทนี้ไม่ใช่เรื่องขนาด แต่เป็นเรื่องทิศทาง และแหล่งข้อมูลหลักทั้งสองชิ้นพูดเรื่องนี้ด้วยถ้อยคำของตัวเอง ไม่ได้ปล่อยไว้ให้คำวิจารณ์รุ่นหลังพูดแทน Videbech และ Ravnkilde ตั้งคำถามปลายเปิดไว้ตรง ๆ ภาวะซึมเศร้าทำให้ฮิปโปแคมปัสหดลง หรือการมีฮิปโปแคมปัสเล็กลงแต่ต้นต่างหากที่ทำให้คนคนหนึ่งเสี่ยงต่อการเป็นซึมเศร้ามากขึ้น การศึกษา MRI แบบตัดขวาง ที่วัดคนกลุ่มหนึ่ง ณ จุดเวลาเดียว แยกสองเรื่องนี้ออกจากกันไม่ได้ ฮิปโปแคมปัสที่เล็กกว่าซึ่งวัดได้ในผู้ใหญ่ที่ซึมเศร้าอาจเป็นรอยแผลของโรค อาจเป็นความเปราะบางที่มีอยู่ก่อนแล้วโรคเข้ามาฉวยใช้ทีหลัง หรืออาจเป็นทั้งสองอย่างปนกันไปคนละสัดส่วนในแต่ละคน งานทบทวนก่อนหน้าของ Sapolsky วางข้อจำกัดข้อเดียวกันนี้ไว้รอบกลุ่มอาการคุชชิงและ PTSD ความสัมพันธ์ข้ามภาวะที่ได้รับฮอร์โมนร่วมกัน ไม่ใช่หลักฐานชนิดเดียวกับการเฝ้าดูโครงสร้างหนึ่งเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาในคนคนเดียว ผู้เขียนทั้งสองชุดเรียกร่องอย่างชัดเจนให้มีการศึกษาระยะยาว (longitudinal) แบบที่สแกนคนกลุ่มเดิมซ้ำ ทั้งก่อนและหลังเริ่มป่วย แทนการเทียบคนสองกลุ่มเพียงครั้งเดียว เพราะเป็นแบบการศึกษาเดียวที่ตัดสินได้ว่าลูกศรชี้ไปทางไหน

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.

นั่นคือสถานะที่ซื่อตรงของหลักฐาน และมันไม่ยอมเข้ารูปกับเรื่องเล่าเวอร์ชันเรียบบ้อย ระบบสัญญาณเตือนความเครียดในภาวะซึมเศร้าเดินโดยไร้เบรกจริง วัดได้จากการตรวจคอร์ติซอลของผู้ป่วยหลายพันคนตลอดสี่ทศวรรษ เนื้อสมองในบริเวณที่อัดแน่นด้วยตัวรับคอร์ติซอลออกมาเล็กกว่าจริงในภาพสแกนของคนที่ผ่านมาภาวะซึมเศร้ามาหลายครั้ง สิ่งที่ยังบอกไม่ได้คือ สัญญาณเตือนกักร่อนบ้านลง หรือบ้านบางหลังถูกสร้างมาให้ทนเสียงเตือนได้น้อยกว่าตั้งแต่ต้น ความเป็นไปได้ทั้งสองยังเปิดอยู่เคียงกัน ในตัวเลขชุดเดียวกัน

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 — พบว่าปริมาตรฮิปโปแคมปัสไม่เปลี่ยนไปจากอาการครั้งนั้น อันบ่งชี้ว่าปริมาตรที่เล็กกว่าซึ่งเห็นในการศึกษาแบบตัดขวางมีอยู่ก่อนแล้ว 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.

กิ่งเล็กไปก่อนเสมอ ต้นไม้ที่เจอความแห้งแล้งหรือความหนาวไม่ได้เลือกที่จะสละกิ่งไหน ส่วนที่แตกใหม่สุดและบอบบางที่สุดเพียงแค่น้ำและน้ำตาลไม่พอจะเลี้ยงตัวเอง แล้วเหี่ยวไป ลำต้นรอด กิ่งใหญ่รอด แต่ร่างเห็งฝอยที่เคยรับแดดไว้มากที่สุดหายไปทั้งชั้น ต้นไม้ที่เหลือจึงเล็กลงและบางลงกว่าเดิม ยังเป็นต้นเดิมที่ยังไม่ตาย เพียงแต่เหลือพื้นผิวรับแสงน้อยลง

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.

สมองที่อยู่ใต้ความเครียดเรื้อรังเสียโครงสร้างไปในแบบเดียวกัน และการค้นพบนี้พลิกคว่ำเรื่องเล่าสาธารณะเรื่องภาวะซึมเศร้าที่คนคุ้นหูที่สุดเรื่องหนึ่งไปอย่างเงียบๆ

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.

ตลอดหลายทศวรรษ คำอธิบายยอดนิยมของภาวะซึมเศร้าเป็นเรื่องสารเคมี คือการขาดเซโรโทนิน เป็น "ความไม่สมดุลของสารเคมี" ที่เติมกลับด้วยยาได้ เหมือนเติมลมยางที่พร่อง วันนี้เรื่องเล่านั้นสั่นคลอนหนัก งานทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบปี 2022 นำโดย Joanna Moncrieff จาก University College London ตรวจสอบหลักฐานหกสายที่แยกจากกัน ได้แก่ เซโรโทนินและผลผลิตจากการสลายตัวของมันในเลือดและน้ำไขสันหลัง กิจกรรมและความหนาแน่นของตัวรับและตัวขนส่งเซโรโทนิน การศึกษาที่ลดทริปโตเฟน (วัตถุดิบตั้งต้นของเซโรโทนิน) ลงเพื่อดูว่าอารมณ์จะทรุดหรือไม่ และการศึกษาทางพันธุกรรมของยีนตัวขนส่งเซโรโทนิน ทั้งหมดสายไม่พบหลักฐานที่สอดคล้องกันว่าภาวะซึมเศร้าเกิดจากกิจกรรมหรือความเข้มข้นของเซโรโทนินที่ลดลง งานชิ้นนี้ถูกดาวน์โหลดกว่าหนึ่งล้านครั้งและสื่อรายงานกันกว้างขวาง และก็ถูกโต้แย้งอย่างที่เราคาดได้ นักวิจัยกลุ่มอื่นตอบกลับอย่างเป็นทางการในวารสาร *Molecular Psychiatry* ปีถัดมาว่า แนวคิดเซโรโทนินต่ำไม่เคยเป็นทฤษฎีที่วงการจิตเวชศาสตร์ใช้ทำงานจริงมาแต่ต้น และวิธีการของงานทบทวนนี้สรุปเกินหลักฐาน ข้อพิพาทนั้นมีอยู่จริงและยังไม่จบ สิ่งที่ไม่มีการเถียง

อย่างจริงจังคือ ไม่ว่าเรื่องเซโรโตนินต่ำจะมีสถานะทางวิทยาศาสตร์แค่ไหน มันไม่ใช่จุดที่นักวิจัยแนวหน้ากำลังมองหากลไกของภาวะซึมเศร้าอีกแล้ว

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

จุดที่พวกเขามองแทนคือรูปทรงทางกายภาพของเซลล์ประสาท คือตัวกิ่งก้าน ไม่ใช่ น้ำเคมีที่กิ่งก้านแช่อยู่

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.

เซลล์ประสาทไม่ใช่เส้นลวดเรียบ มันแตกเส้นบางๆ พันกันยุ่งที่เรียกว่าเดนไดรต์ และตามแนวเดนไดรต์มีปุ่มเล็กๆ งอกออกมาเรียกว่าสไปน์ ตรงนั้นคือจุดที่เซลล์ประสาทหนึ่งรับสัญญาณจากอีกเซลล์ เป็นจุดสัมผัสจริงหรือไซแนปส์ สไปน์มากแปลว่าจุดเชื่อมมาก และเครือข่ายสื่อสารระหว่างส่วนต่างๆ ของสมองก็หนาแน่นและอุดมขึ้น สไปน์น้อย เครือข่ายก็บาง ในปี 2005 นักวิจัยชื่อ John Radley และคณะ ให้นุหนูเผชิญความเครียดจากการถูกจำกัดการเคลื่อนไหวซ้ำๆ อันเป็นแบบจำลองมาตรฐานและมีจริยธรรมของความเครียดทางจิตใจเรื้อรังในห้องทดลอง จากนั้นตรวจเซลล์ประสาทในเปลือกสมองส่วนหน้าตรงกลาง (medial prefrontal cortex) บริเวณที่มีบทบาทหนักในการควบคุมอารมณ์และการตัดสินใจ เซลล์ประสาทของหนูกลุ่มเครียดเสียความหนาแน่นของสไปน์บนเดนไดรต์ส่วนยอดไป 16 เปอร์เซ็นต์ และเสียความยาวรวมของเดนไดรต์ส่วนยอดไป 20 เปอร์เซ็นต์ เทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่ไม่เครียด กิ่งบางลง กิ่งผอมหายไป

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.

ข้อค้นพบนี้ไม่ได้ยืนอยู่ลำพัง มันอยู่ในองค์ความรู้ก้อนใหญ่กว่านั้นมาก ผูกกับชื่อของ Ronald Duman แห่ง Yale หนึ่งในสถาปนิกคนสำคัญของสิ่งที่วันนี้เรียกว่าสมมติฐานความยืดหยุ่นของระบบประสาท หรือสมมติฐานไซแนปส์ของภาวะซึมเศร้า ข้อเสนอหลักคือการวางกรอบใหม่ ภาวะซึมเศร้าไม่ได้มีรากอยู่ที่การขาดสารสื่อประสาทตัวใดตัวหนึ่ง แต่อยู่ที่การสูญเสียโครงสร้างของการเชื่อมต่อ คือจุดเชื่อมทางกายภาพระหว่างเซลล์ประสาทน้อยลงจริงๆ กระจุกอยู่ในเปลือกสมองส่วนหน้าและฮิปโปแคมปัส อันเป็นศูนย์กลางความจำและบริบทของสมอง ความเครียดชนิดเดียวกับที่เห็ดเหี่ยวของต้นไม้ ก็หดโครงกิ่งของเซลล์ประสาทลงเช่นกัน และการรักษาแบบเดียวกับที่ช่วยภาวะซึมเศร้าได้ คือการให้ยาต้านเศร้าต่อเนื่องในงานศึกษาสัตว์ทดลอง ย้อนกระบวนการนี้กลับได้อย่างวัดออกมาเป็นตัวเลข ทั้งความยาวของเดนไดรต์และความหนาแน่นของสไปน์ในบริเวณเหล่านี้กลับคืนมา

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.

ทิศทางของเหตุและผลตรงนี้ไม่ได้มาจากการเดาบนค่าสหสัมพันธ์ งานวิจัยปี 2019 นำโดย Conor Liston แห่ง Weill Cornell โดยมี Duman เป็นนักวิจัยอาวุโสร่วม ภายใต้ความร่วมมือข้ามสถาบันระหว่าง Weill Cornell, Stanford และมหาวิทยาลัยโตเกียว ทดสอบเรื่องการเชื่อมต่อนี้ตรงที่สุดเท่าที่เคยมีมา หนูที่ได้รับฮอร์โมนความเครียดต่อเนื่องสามสัปดาห์เสียสไปนบนเดนไดรต์ทั่วหลายบริเวณย่อยของเปลือกสมองส่วนหน้า ตรงตามทีแบบจำลองเชิงโครงสร้างทำนายไว้ พอหนูกลุ่มเดียวกันได้รับการรักษาและถูกตามดูการงอกของสไปนใหม่ จุดเชื่อมต่อใหม่นั้นเองคือเส้นแบ่งระหว่างการฟื้นตัวกับการกลับมาป่วยซ้ำ บกกัดไปจะลงลึกกับกลไกนี้ ตรงที่จังหวะเวลาของการงอกใหม่สำคัญไม่แพ้การที่มันเกิดขึ้น

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.

สัญญาณระดับโมเลกุลที่ดูจะขับเคลื่อนการหดตัวและการฟื้นกลับนี้มีอยู่ตัวหนึ่ง ชื่อย่อของมันฟังไม่หือหาวเลย คือ BDNF หรือโปรตีนบำรุงประสาทที่มาจากสมอง นึกภาพมันเป็นปุ๋ยสำหรับเซลล์ประสาท เป็นโปรตีนที่ผลักดันให้เดนไดรต์เติบโต ให้สไปน์ก่อตัว และให้จุดเชื่อมเดิมอยู่รอดแทนที่จะถูกตัดทิ้ง งานวิจัยในสัตว์ฟันแทะจำนวนมากที่ให้ผลตรงกันย้อนไปถึงทศวรรษ 1990 ซึ่งว่าความเครียดเรื้อรังกดระดับ BDNF ในฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมองส่วนหน้าให้ต่ำลง ส่วนการรักษาด้วยยาต้านเศร้าอย่างต่อเนื่องดังกลับขึ้นมาในระดับเนื้อเยื่อสมองของสัตว์ ข้อค้นพบนี้แทบไม่มีใครเถียง ระดับ BDNF ที่ขึ้นลงเดินคู่ไปกับเดนไดรต์ที่หดและงอก ราวกับเข็มหน้าปัดกับมาตรวัดที่ต่อสายเข้าวงจรเดียวกัน

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.

ถึงตรงนี้เรื่องต้องช้าลงและพูดให้แม่นยำ เพราะภาพที่เรียบร้อยในสัตว์ทดลองไม่ได้แปลตรงไปเป็นข้อสรุปเรื่องสมองมนุษย์ที่ยังมีชีวิต การเล่าวิทยาศาสตร์อย่างจริงจังต้องพูดเรื่องนี้ออกมาตรงๆ ในลมหายใจเดียวกับที่พูดถึงความหวัง

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.

ไม่มีใครเปิดกะโหลกมนุษย์ที่มีชีวิตออกมานับสไปน์บนเดนไดรต์ได้อย่างปลอดภัย ทุกอย่างที่เราเชื่อเรื่องการสูญเสียสไปน์และการลดลงของ BDNF ในสมองมนุษย์จริง ระหว่างที่คนคนนั้นกำลังมีอาการซึมเศร้าจริง ล้วนเป็นการอนุมาน จากภาพถ่ายสมอง จากการศึกษาเนื้อเยื่อหลังการเสียชีวิตของผู้มีประวัติซึมเศร้า และจากตัวแทนที่ไม่สมบูรณ์อีกอย่างหนึ่ง คือ BDNF ที่วัดจากเลือด

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 ไม่ได้อยู่ที่เดียวกัน และไม่ได้ทำงานเดียวกันกับ BDNF ในเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัส มันเป็นแค่ตัวแทน และภายในปี 2022 ทีมวิจัยอิสระหลายทีมก็ลงมือหาคำตอบว่าตัวแทนนี้ดีแค่ไหน ผลที่ได้ไม่น่าพอใจ งานวิเคราะห์ห่อภิมาณปี 2022 ของ Tiwari และคณะ พบจริงว่าระดับ BDNF ในเลือดส่วนปลายของผู้ป่วยซึมเศร้าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลจากการศึกษาแต่ละชิ้นไม่ลงรอยกันมาก เป็นสัญญาณรบกวนแบบที่ทำให้ตัวเลขตัวเดียวเชื่อไม่ได้ งานทบทวนอย่างเป็นระบบอีกชิ้นในปี 2022 ที่เจาะเฉพาะภาวะซึมเศร้าที่ติดต่อการรักษา พบว่าระดับ BDNF ในเลือดโดยรวมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อได้รับการรักษา แต่การเพิ่มขึ้นนั้นไม่สัมพันธ์กับว่าอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยดีขึ้นจริงหรือไม่ แปลกกว่านั้น งานทบทวนชิ้นเดียวกันพบว่าการกระตุ้นสมองแบบไม่รุกราน ซึ่งเป็นการรักษาที่ให้ประโยชน์ทางคลินิกจริง ไม่ได้ทำให้ BDNF ในเลือดส่วนปลายขึ้นเลย สัญญาณในเลือดกับผลทางคลินิกเคลื่อนไปคนละทางเป็นอิสระต่อกัน เหมือนหน้าปัดสองอันที่ดูเหมือนต่อถึงกันแต่ไม่ได้ต่อ

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.

ไม่ใช่เชิงอรรถเล็กๆ มันแปลว่าการตรวจเลือดหา BDNF ยังทำหน้าที่นั้นไม่ได้ในวันนี้
ต่อให้หน้าตาดูแค่นั้นในฐานะตัวบ่งชี้ทางชีวภาพอย่างง่ายของภาวะซึมเศร้าหรือการ
ฟื้นตัว เรื่องเล่าจากเนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง ที่ว่าความเครียดกดก้าน BDNF คือป่วย และ
การรักษาฟื้นทั้งสองอย่าง ยังเป็นคำอธิบายหลัก เพราะกลไกนั้นสอดคล้องในตัวเอง
ทำซ้ำได้ในห้องทดลองหลายแห่ง และเข้ากันได้กับสิ่งที่รู้แยกต่างหากเรื่องบทบาทของ
เปลือกสมองส่วนหน้าและฮิปโปแคมปัสในการคุมอารมณ์ แต่สะพานจากเนื้อเยื่อสมอง
หนูไปถึงการเจาะเลือดของคน แคบกว่าและสั้นกว่าที่มักถูกเล่ากันมา

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.

คำอธิบายนี้ยังมีน้ำหนักทั้งที่ยังไม่สมบูรณ์ เพราะมันบอกถึงธรรมชาติของภาวะซึมเศร้า แบบจำลองความไม่สมดุลทางเคมีบอกว่ามีสารบางอย่างหายไปและต้องเติมกลับ เหมือนภาวะขาดสารอาหาร แบบจำลองการสูญเสียเชิงโครงสร้างบอกอะไรที่ใกล้กับต้นไม้ในหน้าแล้งมากกว่า คือระบบมีชีวิตที่ดึงขอบเขตของตัวเองกลับเข้ามา ทำการเชื่อมต่อของตัวเองให้บางลง เพื่อตอบสนองต่อสภาพแวดล้อมที่โหดร้ายต่อเนื่อง และข้อสำคัญที่สุด เป็นระบบที่กิ่งก้านของมันงอกกลับได้ในหลักการ สองบทถัดไปจะตามความพยายามสองแนวทางที่ต่างกันคนละขั้ว ในการเร่งให้การงอกใหม่นั้นเกิดขึ้นเร็ว

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 ใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องและสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อจริง แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงของ BDNF ในเลือดส่วนปลายเดินตามทั้งความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าและการตอบสนองต่อยาต้านเศร้าได้อย่างน่าเชื่อถือ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นอิสระต่อกันหลายกลุ่ม ปิดช่องว่างระหว่างข้อค้นพบในเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองกับสัญญาณที่วัดได้จริงในมนุษย์ และเปลี่ยนข้อควรระวังในวันนี้ให้เป็นหลักฐานที่ยืนยันแล้ว

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.

สะพานแขวนที่สายเคเบิลขาดไปสองสามเส้นไม่พังลงทันที มันหย่อนตัว รถวิ่งช้าลง โครงสร้างยังตั้งอยู่ ยังใช้งานได้ในทางเทคนิค เพียงแต่รับน้ำหนักได้น้อยกว่าที่ออกแบบไว้ และรออยู่ว่าช่างจะมาซ่อมก่อน หรือสายเส้นถัดไปจะขาดก่อน ยาด้านเศร้ามาตรฐานเท่าที่หลักฐานที่มีอยู่บอก ทำงานเหมือนทีมช่างที่มาถึงช้า พวกเขามาถึง แล้วค่อยๆ ดึงสายที่หย่อนให้ตึงกลับคืนตลอดสี่ถึงหกสัปดาห์ ผู้ป่วยบางคนรอสี่ถึงหกสัปดาห์ไม่ไหว บางคนไม่เหลือเวลาให้รอขนาดนั้นแล้ว

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 ทีมเล็กๆ ที่ Yale — John Krystal, Dennis Charney, Robert Berman และคณะ — ตั้งคำถามว่ายามีไม่เคยมีประวัติเป็นยาต้านเศร้ามาก่อนจะย่นเวลาไปถึงหกสัปดาห์นั้นลงได้มากแค่ไหน ยาตัวนั้นคือคีตามีน ยาเสพติดที่ใช้ในห้องผ่าตัดมานาน และในการศึกษานี้ถูกให้ในขนาดต่ำกว่ามากเพื่อดูผลทางจิตเวช ผู้ป่วยซึมเศร้าเก้าคนได้รับยาทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ในการทดลองปกปิดสองทางเทียบกับยาหลอก เมื่อวัดด้วย Hamilton Depression Rating Scale ฉบับ 25 ข้อ ซึ่งเป็นมาตรวัดมาตรฐานของอาการซึมเศร้า คะแนนของกลุ่มคีตามีนลดลงเฉลี่ย 14 คะแนนภายใน 72 ชั่วโมง กลุ่มยาหลอกไม่ย่นย่ออย่างมีความหมายเลย ครั้งหนึ่งของกลุ่มคีตามีนผ่านเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา กลุ่มยาหลอกผ่านเพียงหนึ่งในแปดคน การศึกษานี้เล็กมาก คนไข้เก้าคน และผู้เขียนเองบอกตรงๆ ว่ามันเป็นการพิสูจน์แนวคิด ไม่ใช่ผลยืนยัน แต่มันคือการสาธิตครั้งแรกที่ทั้งควบคุมด้วยยาหลอกและปกปิดสองทาง ว่ายาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบเคมีคนละระบบโดยสิ้นเชิงอย่างกลูตาเมตยกลภาวะซึมเศร้าขึ้นได้ และยกได้ในหน่วยวัน ไม่ใช่หน่วยสัปดาห์

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.

ข้อค้นพบนี้ต้องการการทดลองซ้ำที่ใหญ่กว่าและในคนไข้ที่รักษายากกว่า และในปี 2006 มันได้ครบทั้งสองอย่าง Carlos Zarate และคณะที่ National Institute of Mental Health ทำการทดลองสุ่มไขว้ควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วย 18 คนที่เป็นโรคซึมเศร้ารุนแรงชนิดที่ต้องการรักษา คือคนที่ยาต้านเศร้าทั่วไปใช้ไม่ได้ผลมาแล้ว ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับทั้งคีตามีนและยาหลอกคนละคราวกัน และถูกประเมินหลายจุดตั้งแต่นาทีที่ 40 จนครบหนึ่งสัปดาห์ ผลไม่ได้บางเบา ที่ชั่วโมงที่ 24 ขนาดผลทางสถิติอยู่ที่ 1.46 นับว่าใหญ่ตามมาตรฐานการทดลองทางจิตเวช ที่ขนาดผลราว 0.3 ก็มักถูกนับว่ามีความหมายทางคลินิกแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มคีตามีนร้อยละ 71 ผ่านเกณฑ์การตอบสนองในวันถัดจากวันได้รับยา ร้อยละ 29 หายจากอาการโดยสมบูรณ์ นี่คือการทดลองหมุดหมายของวงการ ตัวที่ปักคำว่า "หลักชั่วโมง ไม่ใช่หลักสัปดาห์" ให้เป็นข้อเท็จจริงทางคลินิกที่นิยามคีตามีน

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.

ชุดข้อมูลเดียวกันนั้นเปิดปัญหาที่นิยามวงการนี้ไปพร้อมกัน เมื่อครบหนึ่งสัปดาห์ ขนาดผลตกลงเหลือ 0.68 ผู้ป่วยที่เคยตอบสนองเหลือเพียงร้อยละ 35 ที่ยังตอบสนองอยู่ในวันที่เจ็ด คนส่วนใหญ่ที่ดีขึ้นชัดเจนภายในหนึ่งหรือสองวันกลับมามีอาการซ้ำก่อนสิ้นสัปดาห์ การทดลองปี 2006 ถูกจดจำว่าเป็นหลักฐานว่าคีตามีนออกฤทธิ์เร็ว มันเป็นบันทึกด้วยว่าฤทธิ์นั้นหมดเร็วพอกัน ผู้เขียนงานวิจัยรายงานข้อนี้ไว้เองอย่างเปิดเผย ไม่ใช่สิ่งที่นักวิจารณ์ชุดพบที่หลัง

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.

ข้อกังวลอีกข้อของการทดลองยุคแรกคือยาหลอกที่ใช้เทียบนั้นง่ายเกินไป การฉีดน้ำเกลือไม่ให้ความรู้สึกอะไรเลย ส่วนคีตามีนก่อภาวะแยกตัวจากความเป็นจริงที่สังเกตได้ง่าย เป็นความรู้สึกหลุดลอยออกจากร่างกายหรือสิ่งแวดล้อมรอบตัว ผู้ป่วยไม่ต้องรอให้แพทย์บอกว่าตนอยู่กลุ่มไหน ประสพการณ์ในตัวเองบอกไปแล้ว ในปี 2013 James Murrough และคณะ ทำการทดลองสองสถาบันที่ Mount Sinai และ Yale พยายามคุมปัจจัยนี้ด้วยการเทียบคีตามีนกับมิดาโซแลม ยากล่อมประสาทที่ให้ผลข้างเคียงสังเกตได้ในตัวเองเช่นกัน แต่ไม่มีฤทธิ์ด้านเศร้าแบบเดียวกัน จึงทำหน้าที่เป็น "ยาหลอกที่มีฤทธิ์" (active placebo) ที่อย่างน้อยก็กลบเกลื่อนไม่ให้ผู้ป่วยรู้แน่ว่าตนได้ยาตัวไหน ผู้ป่วย 73 คนถูกสุ่มในอัตราสองต่อหนึ่งไปทางคีตามีน เมื่อวัดด้วยตัวชี้วัดหลักคือ Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale กลุ่มคีตามีนมีคะแนนต่ำกว่ากลุ่มมิดาโซแลม 7.95 คะแนนที่ชั่วโมงที่ 24 และผู้ป่วยกลุ่มคีตามีนร้อยละ 64 แสดงการตอบสนอง ณ จุดนั้น ผลยืนยงได้แม้เทียบกับตัวเปรียบเทียบที่ออกแบบมาให้เลียนผลข้างเคียงบางอย่างของคีตามีนเอง เท่าที่ไปได้ไกล ก็นับว่าน่าพอใจ

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.

มันไปได้ไม่ไกลพอ ภายในปี 2019 กลไกของยาตัวนี้ถูกเข้าใจในรายละเอียดเชิงโครงสร้างค่อนข้างมาก Nanxin Li และ Ronald Duman ทำงานกับหนูทดลอง และสาวห่วงโซ่ระดับโมเลกุลออกมาได้ทีละข้อ คืตามีนกระตุ้นให้กลูตาเมต สารสื่อประสาทตัวหนึ่ง หลั่งพุ่งขึ้นฉับพลัน กลูตาเมตไปกระตุ้นตัวรับที่เรียกว่า AMPA ตัวรับนั้นเปิดสวิตช์วิถีส่งสัญญาณที่เรียกว่า mTOR และการเปิด mTOR นี่เองที่ขับเคลื่อนการสร้างสไปน์ใหม่บนเดนไดรต์อย่างรวดเร็ว จุดเชื่อมต่อทางกายภาพชนิดเดียวกับที่บทที่สี่บอกว่าถูกความเครียดเรื้อรังทำให้บางลง เมื่อนักวิจัยปิดกั้น mTOR ด้วยสารเคมี ทั้งการงอกของสไปน์และผลเชิงพฤติกรรมที่คล้ายฤทธิ์ต้านเศร้าในหนูหายไปหมดทั้งคู่ นี่คือนิวโรเซเนสซีส ไม่ใช่ความสัมพันธ์ ปิดข้อเดียว ผลปลายทางทั้งสายก็หายไป ผลด้านอารมณ์ที่มาเร็วของคีตามีนจึงมีกลไกทางกายภาพรองรับ เข้าคู่กับเรื่องเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองในบทที่สี่ ยาตัวนี้ดูเหมือนนอกจุดเชื่อมต่อกลับคืนได้ในไม่กี่ชั่วโมง ทั้งที่ความเครียดเรื้อรังใช้เวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนกว่าจะทำลายมันไป

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 โดยมี Duman เป็นนักวิจัยอาวุโสร่วม อธิบายปัญหาการกลับมาป่วยซ้ำได้ตรงๆ ในหนูที่ได้รับฮอร์โมนความเครียดเรื้อรังนานสามสัปดาห์ ผลด้านเซลล์เชิงพฤติกรรมของคีตามีนมาภายในสามชั่วโมง เร็วอย่างที่คาด แต่สไปนใหม่ในเปลือกสมองส่วนหน้ายังไม่เพิ่มขึ้นจนวัดได้ กว่าที่จะเพิ่มก็ผ่านไป 12 ถึง 24 ชั่วโมงหลังการรักษา และสไปนที่มาจากที่หลังนี้เอง ไม่ใช่ผลทางเคมีที่เกิดทันทีที่เชื่อว่าอาการที่ดีขึ้นจะอยู่ยั่งยืนหรือไม่ หนูที่ถูกลบสไปนใหม่ออกด้วยการทดลองกลับมามีอาการซ้ำ หนูที่เก็บสไปนไว้ได้ยังคงดีอยู่ การยกอารมณ์ช่วงแรกกับการฟื้นตัวที่ยั่งยืนจึงเป็นเหตุการณ์ทางชีววิทยาคนละเหตุการณ์ เดินคนละนาฬิกา และมีเพียงเหตุการณ์เดียวที่สร้างอะไรบางอย่างซึ่งอยู่รอดพ้นวันแรก

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.

เรื่องกลไกนี้ช่วยพาคีตามีนข้ามธรณีประตูด้านกฎระเบียบ วันที่ 5 มีนาคม 2019 องค์การอาหารและยาสหรัฐฯ (FDA) อนุมัติเอสคีตามีน สเปรย์พ่นจมูกชื่อการค้า Spravato สำหรับโรคซึมเศร้าชนิดที่ต้องการรักษา เป็นยาต้านเศร้าตัวแรกที่ออกฤทธิ์ที่ตัวรับ NMDA และเข้าสู่ตลาดได้ โดยใช้ร่วมกับยาต้านเศร้าชนิดรับประทานที่มีอยู่เดิม การอนุมัตินี้เป็นเรื่องจริง แต่ไม่ได้ไร้ข้อกังขา มันผ่านช่องทางบำบัดก้าวกระโดดแบบเร่งรัด และในบรรดาการทดลองระยะที่ 3 ที่ยื่นเข้าไป บางชิ้นแยกผลจากยาหลอกไม่ออก รายละเอียดข้อนี้ฝ่ายวิจารณ์ด้านกฎระเบียบหยิบขึ้นมาพูดเรื่อยมานับแต่นั้น

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 ตั้งใจปิดคำถามว่าประโยชน์ของคีตามีนมาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือมาจากการที่ผู้ป่วยรู้เองจากฤทธิ์ยาที่ชัดเจนไม่มีทางเข้าใจผิดว่าตนอยู่กลุ่มไหน หลักฐานสายใหม่โดยตรงประเด็นกว่าชี้ว่าคำถามนั้นยังไม่ปิด งานทบทวนอย่างเป็นระบบเรื่องความสมบูรณ์ของการปิดบังข้อมูลในการทดลองยาไซคีเดลิกและยาที่ทำให้เกิดภาวะแยกตัว พบว่าการทดลองคีตามีนเพียงร้อยละ 17.9 ที่ประเมินอย่างเป็นทางการว่าการปิดบังนั้นได้ผลจริงหรือไม่ ในการทดลองล่าสุดชิ้นหนึ่งที่ให้ยาต่อเนื่องเป็นชุด ควบคุมด้วยมิดาโซแลม และตรวจสอบเรื่องนี้จริง ผู้เข้าร่วมที่ได้คีตามีนหายกลุ่มตัวเองถูกร้อยละ 78.1 ถึง 85.0 ตลอดจุดวัดผลต่างๆ ฝั่งมิดาโซแลมหายถูกน้อยกว่า คือร้อยละ 46.4 ถึง 61.5 แต่ยิ่งสูงว่าการเดาสุ่มอยู่มาก งานอีกชิ้นในปี 2021 พบว่าความรุนแรงของภาวะแยกตัวสัมพันธ์กับขนาดของการตอบสนองต่อยาด้านเศร้า เปิดความเป็นไปได้ว่าส่วนหนึ่งของสิ่งที่ดูเหมือนฤทธิ์ยา แท้จริงเป็นผลของการรู้ตัวชัดๆ ว่ามีบางอย่างที่ทรงพลังเพิ่งเกิดขึ้นกับตน ข้อนี้ไม่ใช่ข้อโต้แย้งขายจบ วงการ

ยอมรับกันเองว่าเป็นปัญหาการออกแบบที่ยังไม่มีทางออก และเป็นแรงผลักดันให้เกิดการทดลองรุ่นใหม่ที่สร้างมาให้ด้านการแตกกลุ่มโดยเฉพาะ ภาวะแยกตัวแบบนี้ยังเป็นเหตุผลส่วนหนึ่งที่คีตามีนถูกยอมรับว่ามีโอกาสถูกนำไปใช้ผิดทางเพื่อสันถนาการ คนละเรื่องกับการใช้ทางคลินิกภายใต้การดูแลของแพทย์

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.

สิ่งที่เหลืออยู่หลังข้อควรระวังทั้งหมด คือยาตัวหนึ่งที่ให้ผลด้านเศร้าซึ่งวัดได้อย่างน่าเชื่อถือภายในไม่กี่ชั่วโมงในการทดลองที่มีการควบคุม ผ่านวิถีทางโมเลกุลที่บันทึกไว้ชัดเจน ออกจุดเชื่อมต่อชนิดเดียวกับที่ความเครียดเรื้อรังทำลาย และเป็นประโยชน์ที่มักจางไปภายในไม่กี่วัน เว้นแต่จะมีอะไรมาประคองการเติบโตใหม่นั้นไว้ ทั้งหมดวัดผ่านรูปแบบการทดลองที่การปิดบังข้อมูล เท่าที่หลักฐานที่ดีที่สุดในปัจจุบันบอก ยังห่างไกลจากความรัดกุม

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: การทดลองที่ใช้การตรวจสอบความสมบูรณ์ของการปิดบังข้อมูลชนิดผ่านการรับรอง พบว่าขนาดผลด้านเศร้าของคีตามีนตกลงจนเท่าระดับยาหลอกที่ไม่มีฤทธิ์ เมื่อจำกัดการวิเคราะห์ไว้เฉพาะผู้เข้าร่วมที่หายกลุ่มการรักษาของตนไม่ถูก นั่นจะแสดงว่าผลลัพธ์ขึ้นอยู่กับการรู้ตัว ไม่ใช่ตัวยา

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.

นักทำแผนที่ที่วาดแผนที่เก่าขึ้นใหม่ไม่ได้ทิ้งทุกสิ่งที่มีอยู่เดิม แม่น้ำยังอยู่ตรงที่แม่น้ำอยู่ แนวชายฝั่งยังอยู่ตรงที่แนวชายฝั่งอยู่ แต่พรมแดนเส้นหนึ่งที่ถือกันว่าตายตัวมานานหลายปี ลากไว้จากการสำรวจครั้งเก่าและไม่เคยทบทวนอีกเลย อาจผิดก็ได้ トラバไตที่ยังไม่มีใครวาดมันใหม่ นักเดินทางทุกคนที่ไวใจแผนที่นั้นก็เดินข้ามเข้าไปในประเทศผิด แนวคิดหนึ่งที่ทรงอิทธิพลเกี่ยวกับวิธีที่ยาไซเคเดลิกส่งผลต่ออารมณ์ ชี้ว่าเรื่องคล้ายกันนี้เกิดขึ้นภายในสมอง ไม่ใช่การเติมสารเคมีเข้าไป แต่คือการคลายแผนที่เก่าที่ยึดแน่นเกินไปลงชั่วคราว เปิดโอกาสให้สมองเห็นพรมแดนที่ตัวเองขีดไว้เมื่อนานมาแล้วและไม่เคยตรวจสอบซ้ำ

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.

สมองไม่ใช่ผู้รับข้อมูลจากประสาทสัมผัสอย่างเฉื่อยชา ในกรอบแนวคิดชั้นนำแนวคิดหนึ่ง มันคือเครื่องจักรแห่งการทำนาย มันสร้างแบบจำลองของโลกและของตัวตนขึ้นมา เทียบสัญญาณที่ไหลเข้ามากับแบบจำลองนั้นตลอดเวลา และปรับแบบจำลองเมื่อความคลาดเคลื่อนมากพอ ภาวะซึมเศร้าในมุมมองนี้ไม่ใช่แค่อารมณ์ที่ตกต่ำ แต่คือแบบจำลองที่แข็งทื่อเกินไป ความเชื่อระดับสูง เช่น "ไม่มีอะไรจะดีขึ้นแล้ว" "ฉันเป็นภาระ" "ความรู้สึกนี้จะอยู่กับฉันตลอดไป" ได้นำหนักความเชื่อมั่นสูงเกิน จนสมองหยุดปรับปรุงมัน แม้หลักฐานที่ไหลเข้ามาจะขัดแย้ง แผนที่ถูกเชื่อถือยิ่งกว่าอาณาเขตจริง

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 ใช้เวลาหลายปีศึกษาว่ายาไซเคเดลิกทำอะไรกับรูปแบบกิจกรรมโดยรวมของสมอง ทำงานที่ Imperial College London ในช่วงแรก แล้วย้ายไปที่ UCSF ในเวลาต่อมา เขาอธิบายว่าสิ่งที่เพิ่มขึ้นคือสิ่งที่เขาเรียกว่าเอนโทรปีของระบบประสาท คือความคาดเดาไม่ได้ในแต่ละขณะของสมองที่สูงขึ้น ควบคู่กับการคลายตัวที่วัดผลได้ของการแบ่งแยกตามปกติระหว่างเครือข่ายสมองที่โดยทั่วไปแยกจากกันค่อนข้างชัด ในปี 2019 Carhart-Harris กับ Karl Friston นักประสาทวิทยาเชิงทฤษฎีแห่ง UCL ผู้มีชื่อเสียงจากกรอบแนวคิด "พลังงานอิสระ" ที่ครอบคลุมการทำงานของสมองกว้างกว่านั้น รวมสองเส้นนี้เข้าเป็นแบบจำลองที่ตั้งชื่อว่า REBUS ย่อจาก relaxed beliefs under psychedelics ข้อเสนอคือ ยาไซเคเดลิกกลุ่มเซโรโทเนอร์จิกลดความแม่นยำ หรือน้ำหนักความเชื่อมั่น ที่สมองให้กับความเชื่อตั้งต้นระดับสูงของตัวเอง การยึดกุมจึงหลวม

ลง และสัญญาณที่เคยถูกกดไว้จากระบบสมองส่วนลึกซึ่งเกี่ยวกับอารมณ์มากกว่า ส่งผ่านออกมาแรงกว่าปกติ ควรพูดให้ชัดว่านี่คืออะไรและไม่ใช่อะไร REBUS เป็นกรอบแนวคิดเชิงทฤษฎีที่บูรณาการหลายเส้นเข้าด้วยกัน ไม่ใช่การทดลองเดี่ยวๆ ที่มีตัวเลขแนบมา มันคือเลนส์ที่สร้างจากข้อมูลภาพถ่ายสมองที่มีอยู่ก่อน เสนอไว้เป็นกรอบตีความว่าทำไมประสบการณ์จากไซเคเดลิกจึงอาจคลายรูปแบบความคิดซึมเศร้าที่ฝังรากลึกได้ และมันยังไม่ใช่อ็สรุปล่าสุดท้าย ภายในปี 2023 ผู้เขียนกลุ่มเดิมบางคนออกฉบับแก้ไขแล้ว ขยับแบบจำลองไปเป็นสิ่งที่พวกเขาเรียกว่า REBAS หรือ revised beliefs after psychedelics เป็นการยอมรับว่าสูตรตั้งต้นต้องปรับ ทฤษฎีนี้ยังมีชีวิตและยังถูกถกเถียง และถูกเสนอตรงไปตรงมาในฐานะนั้น

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.

ทฤษฎีนี้อธิบายได้ด้วยว่าทำไมตัวประสบการณ์เอง ไม่ใช่แค่ตัวโมเลกุล จึงอาจสำคัญ ยาตัวเดียวกันที่ให้ในสภาพแวดล้อมเ็นชาไร้การประคับประคอง กับที่ให้พร้อมการเตรียมใจและการสนับสนุนทางจิตวิทยาอย่างพิถีพิถัน อาจทิ้งผลลัพธ์คนละอย่างไว้ เพราะความเชื่อที่คลายตัวลงชั่วคราวยังต้องถูกจัดระเบียบใหม่ให้กลายเป็นบางอย่างเมื่อการคลายตัวสิ้นสุด และมันจะจัดระเบียบใหม่อย่างไรก็ได้เกิดขึ้นเองโดยอัตโนมัติ

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 และการทดลองสำคัญครั้งแรกให้ผลลัพธ์ที่ขัดกับคำบอกเล่ายอดนิยมซึ่งภายหลังมันถูกนำไปผูกรวมด้วยโดยตรง

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 และคณะตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine การทดลองแบบปกปิดสองทางระยะเวลาหกสัปดาห์ เปรียบเทียบไซโลไซบิน สารประกอบที่พบในเห็ดบางชนิด กับเอสซิตาโลแพรม ยาด้านเศร้ากลุ่ม SSRI มาตรฐานที่ใช้กันแพร่หลายในคลินิกอยู่แล้ว กลุ่มหนึ่งได้รับไซโลไซบินขนาด 25 มิลลิกรัม สองครั้ง พร้อมการสนับสนุนทางจิตวิทยาและแคปซูลยาหลอกที่ทำให้ดูเหมือนยา SSRI อีกกลุ่มได้รับเอสซิตาโลแพรมทุกวัน พร้อมเซสชันยาหลอกสองครั้งที่จำลองแทนเซสชันไซโลไซบิน ผลลัพธ์หลักที่ลงทะเบียนไว้ล่วงหน้า อันเป็นหัวข้อเดียวที่การศึกษาทั้งหมดถูกออกแบบและกำหนดขนาดตัวอย่างมาเพื่อตอบ คือการเปลี่ยนแปลงคะแนนในแบบประเมินซึมเศร้ามาตรฐาน 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" ไม่ใช่ว่า "ไซโลไซบินแพ้" แต่แยกไม่ออกจากสถิติจากยา SSRI ที่หน่วยงานกำกับดูแลเชื่อถือและสั่งจ่ายกันมาหลายสิบปี ตัวชี้วัดรองหลายตัวเอนไปทางไซโลไซบินจริง ผู้เขียนงานวิจัยและแวดวงวิจัยในวงกว้างก็พูดถึงผลลัพธ์รองเหล่านั้นว่าน่าจับตามอง แต่พาดหัวที่แพร่สะพัดในสื่อทั่วไปว่า "ไซโลไซบินเอาชนะยา SSRI ในการรักษาภาวะซึมเศร้า" ไม่ใช่สิ่งที่ผลลัพธ์หลักซึ่งกำหนดไว้ล่วงหน้าแสดงให้เห็น สิ่งที่มันแสดงคือความไม่ด้อยไปกว่าการรักษาที่มีอยู่เดิม ในการศึกษาขนาดเล็กระยะเวลาหกสัปดาห์ นั้นเป็นข้อค้นพบที่มีความหมายในตัวเอง เพราะบ่งชี้ว่าไซโลไซบินอย่างน้อยก็สู้กับมาตรฐานการรักษาปัจจุบันได้ แต่มันถ่อมตัวกว่าข้อกล่าวอ้างที่ไปถึงหูสาธารณชนมากทีเดียว การเล่าผลการทดลองอย่างเข้มงวดต้องถือสองความจริงนี้ไว้ในประโยคเดียวกัน มีแนวโน้มดีจริงในตัวชี้วัดรอง และไม่มีความได้เปรียบที่มีนัยสำคัญในจุดยุติหลักที่การทดลองถูกออกแบบมาเพื่อทดสอบจริงๆ

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.

การทดลองที่ใหญ่ขึ้นในปีถัดมาเลื่อนคำถามจาก "มันได้ผลหรือเปล่า" ไปเป็น "ต้องแลกด้วยอะไรบ้าง" ในปี 2022 COMPASS Pathways ผู้สนับสนุนจากภาคอุตสาหกรรม ทำงานร่วมกับนักวิจัยฝ่ายวิชาการ รวมถึงนักวิจัยจาก King's College London ตีพิมพ์ การทดลองระยะที่ 2b ในผู้ป่วย 233 คนที่เป็นโรคซึมเศร้าที่ต้องการรักษา คือคนที่ผ่านการรักษามาแล้วหลายวิธีและล้มเหลวทุกวิธี ผู้เข้าร่วมถูกสุ่มให้ได้รับไซโลไซบินสูตร เฉพาะขนาด 25 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม หรือ 1 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียว พร้อมการ สนับสนุนทางจิตวิทยาทุกกลุ่ม มีเพียงขนาด 25 มิลลิกรัมที่ทำให้คะแนนซึมเศร้ามลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม 1 มิลลิกรัม ณ สัปดาห์ที่สาม และความแตกต่างนั้นคงอยู่ต่อเนื่องถึงสัปดาห์ที่ 12 ของการติดตามผล เป็นสัญญาณที่แท้จริงและ แปลผันตามขนาดยาสำหรับกลุ่มที่ได้รับปริมาณสูงกว่า

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.

การทดลองเดียวกันรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้เข้าร่วม 179 คนจากทั้งหมด 233 คน คิดเป็นร้อยละ 77 ทั้งอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ และเวียนศีรษะ ความคิดฆ่าตัวตาย พฤติกรรมฆ่าตัวตาย และการทำร้ายตัวเอง เกิดขึ้นในทุกกลุ่มขนาดยา รวมถึงกลุ่มต่ำสุดที่ได้รับ 1 มิลลิกรัม อันเป็นกลุ่มที่ตั้งใจให้ทำหน้าที่เป็นกลุ่มควบคุมที่แทบไม่มีฤทธิ์ รายละเอียดข้อหลังนี้ทำให้การเปรียบเทียบมีปัญหาตั้งแต่รากฐาน ถ้าขนาดยาที่ใช้เป็น "กลุ่มควบคุม" ไม่ได้ไร้ฤทธิ์จริง คือยังก่อผลทางจิตประสาทหรือผลจากความคาดหวังอยู่บ้าง ช่องว่างที่แท้จริงระหว่างการรักษาที่ออกฤทธิ์กับการไม่รักษาเลยก็ระบุได้ยากกว่าที่การเปรียบเทียบแบบพาดหัวระหว่าง 25 มิลลิกรัมกับ 1 มิลลิกรัมบอกเป็นนัย

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.

อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และสัญญาณด้านการฆ่าตัวตายในทุกกลุ่ม คือข้อควรระวังที่ถูกอ้างถึงบ่อยที่สุดจากตัวการทดลองเอง ไม่ใช่สิ่งที่นักวิจารณ์ภายนอกมาขุดพบภายหลัง การทดลองที่พบสัญญาณด้านซึมเศร้าที่แท้จริงและแปรผันตามขนาดยา พร้อมกับอัตราเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 77 ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันทั้ง 233 คน ได้แสดงบางอย่างที่ซับซ้อนกว่า "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.

ใต้การทดลองทั้งสองมีปัญหาเชิงโครงสร้างแบบเดียวกับที่ตามหลอกหลอนคิตามีนในบทก่อนหน้า ผลทางจิตใจของไซโลไซบินไม่ใช่เรื่องเบา ทั้งการรับรู้ที่เปลี่ยนไปและการหลุดออกจากภาวะรู้สึกตัวตามปกติ ผู้เข้าร่วมที่สัมผัสสิ่งเหล่านั้นมักบอกได้เองด้วยความมั่นใจพอสมควรว่าตนไม่ได้รับสารเปรียบเทียบที่ไร้ฤทธิ์ ในการทดลองหนึ่งที่ออกแบบมาเพื่อรักษาการปิดบังข้อมูลไว้โดยเฉพาะ ผู้เข้าร่วมราวร้อยละ 80 หายไปกว่าตนได้รับยาจริงในขนาดปานกลางถึงสูง นี่ไม่ใช่คำโต้แย้งของนักวิจารณ์คนเดียวที่ไม่เห็นด้วย มันปรากฏซ้ำในงานทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบหลายชิ้นที่เป็นอิสระต่อกันเกี่ยวกับไซโลไซบินกับภาวะซึมเศร้า พร้อมข้อกังวลอื่นที่ซ้อนทับเข้ามาอีก ทั้งขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เล็ก การออกแบบบางส่วนที่เปิดเผย และโครงสร้างกลุ่มควบคุมแบบรอคิว ซึ่งทำให้การสร้างกลุ่มเปรียบเทียบที่ไร้ฤทธิ์จริงเป็นเรื่องยากตั้งแต่ต้นทาง บทวิจารณ์เชิงระเบียบวิธีในปี 2025 ระบุว่า การเสียการปิดบังข้อมูลในทางปฏิบัติเป็นปัญหาที่ยังเปิดกว้างและแก้ไม่ตกในการออกแบบการทดลองไซเคเดลิก เป็นปัญหาที่วงการยังหาทางอ้อมไม่ได้ ผลที่ตามมาไม่ใช่ว่าการทดลองเหล่านี้ไม่พบอะไรจริงเลย แต่คือยังไม่มี การออกแบบใดใน

ปัจจุบันที่แยกผลทางเภสัชวิทยาต้านซึมเศร้าออกจากผลของการที่ผู้เข้าร่วมรู้ตัวชัดเจนว่ามีบางอย่างเกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์

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.

สิ่งที่ยังยืนอยู่หลังข้อควรระวังทั้งหมด มีสี่อย่าง แบบจำลองเชิงทฤษฎีที่ยังอยู่ระหว่างการแก้ไข ว่าทำไมการคลายความเชื่อที่สมองมั่นใจที่สุดจึงอาจบรรเทาภาวะซึมเศร้าที่ก่อขึ้นจากความเชื่อที่ยึดแน่นเกินไป การทดลองขนาดใหญ่ที่เอาชนะยาต้านเศร้ามาตรฐานไม่ได้ในตัวชี้วัดหลักของตัวเอง ทั้งที่พาดหัวข่าวบอกตรงกันข้าม การทดลองที่สองซึ่งใหญ่กว่าและพบสัญญาณแปรผันตามขนาดยาที่แท้จริง แลกมาด้วยอัตราเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 77 และสัญญาณการฆ่าตัวตายในทุกกลุ่ม และสิ่งที่ร่อยอยู่ในทุกเรื่องนี้คือปัญหาการปิดบังข้อมูลที่วงการเองก็ยังไม่ตก

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: มีการทดลองที่ใช้วิธีปิดบังข้อมูลซึ่งผ่านการตรวจสอบแล้วว่าได้ผลจริง คือผู้เข้าร่วมแยกไซโลไซบินจริงออกจากยาหลอกไม่ได้ที่น่าเชื่อถือ และทำซ้ำผลต้านซึมเศร้าที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้ในขนาดที่เทียบเคียงกับการทดลองที่ไม่ได้ปิดบังข้อมูลอย่างสมบูรณ์ นั่นจะแสดงว่าประโยชน์ไม่ได้ขึ้นกับการที่ผู้เข้าร่วมรู้ว่าตนอยู่กลุ่มไหน

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.

เซลล์ประสาทเซลล์นั้นไม่ยิงสัญญาณตอนน้ำผลไม้แตะลิ้น มันยิงตอนเสียงสัญญาณดังขึ้น ก่อนน้ำผลไม้จะมาถึงด้วยซ้ำ ฉากคือลิงตัวหนึ่งบนเก้าอี้สำหรับไพรเมต ขั้วไฟฟ้าเส้นเล็กหยั่งลงกลางสมอง เข้าไปในกลุ่มเซลล์ที่ ventral tegmental area โครงสร้างขนาดเท่าลูกวอลนัทฝังอยู่ใกล้ยอดก้านสมอง เสียงสัญญาณดัง อีกไม่กี่ร้อยมิลลิวินาทีต่อมาหยดน้ำแอปเปิลตกลงบนลิ้นลิง ขั้วไฟฟ้าฟังเซลล์ประสาทอยู่เซลล์เดียว และสิ่งที่มันได้ยินนั้นแปลก ข้อสังเกตนี้ Wolfram Schultz นักสรีรวิทยาประสาทแห่ง Cambridge ตีพิมพ์เมื่อวันที่ 14 มีนาคม 1997 ร่วมกับนักทฤษฎีการคำนวณ Peter Dayan และ P. Read Montague งานชิ้นนี้ริ้วความเข้าใจของประสาทวิทยาศาสตร์ที่มีต่อสารสื่อประสาทหลักตัวหนึ่งของสมองใหม่ทั้งหมด

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.

เซลล์ประสาทโดปามีนไม่ได้รายงานว่ามีสิ่งหนึ่งให้ความรู้สึกดีแค่ไหน มันรายงานว่าการคาดเดาก่อนหน้าของสมองผิดไปมากแค่ไหน เรื่องเล่าดั้งเดิมเรียบง่ายกว่านั้น และกลายเป็นว่าผิด แต่ผิดในแบบที่น่าสนใจ โดปามีนเคยถูกวางไว้เป็นสารเคมีแห่งความสุขของสมอง รางวัลเข้ามา โดปามีนพุ่งขึ้น ความสุขเกิดขึ้น ข้อมูลที่ Schultz บันทึกโดยตรงจากเซลล์สร้างโดปามีนเซลล์เดียวในลิงแสมระหว่างทำภารกิจรับรางวัลเป็นน้ำผลไม้ เล่าเรื่องคนละเรื่องและแม่นยำกว่า นักประสาทวิทยาเรียกปริมาณนี้ว่า ความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัล (reward prediction error) ย่อว่า RPE เป็นค่าตัวเลขที่มีทั้งบวกและลบ คำนวณทุกขณะ บอกว่าโลกเพิ่งให้รางวัลมากกว่า 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 และทุกลักษณะมีความหมาย รางวัลที่มาถึงโดยไม่มีการบอกล่วงหน้าเลย เช่น น้ำผลไม้ที่ไม่มีเสียงสัญญาณเตือน ทำให้เซลล์ประสาทโดปามีนยิ่งกระซิกขึ้นเหนืออัตราปกติขณะพัก นั่นคือความคลาดเคลื่อนเชิงบวก ดีกว่าที่คาดไว้ พอเสียงสัญญาณทำนายน้ำผลไม้ได้แม่นยำ และสัตว์ผ่านการทดลองมากพอจนเรียนรู้ความเชื่อมโยงนั้นแล้ว การตอบสนองต่อน้ำผลไม้เองหายไป เซลล์ยังตามปกติขณะพักเท่านั้น เพราะน้ำผลไม้เป็นไปตามคาดพอดี ความคลาดเคลื่อนเป็นศูนย์ ไม่มีอะไรต้องรายงาน และเมื่อเสียงสัญญาณดังขึ้นแต่น้ำผลไม้ไม่มา อัตราการยิงดังลงต่ำกว่าระดับพื้นฐาน บางครั้งหยุดสนิท พอดีในจังหวะที่น้ำผลไม้ควรปรากฏ นั่นคือความคลาดเคลื่อนเชิงลบ ร่องรอยทางประสาทของเสียวินาที่ที่ความคาดหวังเฉพาะเจาะจงหนึ่งไม่เป็นจริง เซลล์ประสาทที่นิ่งเงียบตลอดช่วงได้รางวัล แต่ดังลงทันทีเมื่อรางวัลหายไป 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.

รูปแบบสามส่วนนี้ตรงกันเกือบเป๊ะกับวัตถุทางคณิตศาสตร์ที่มีอยู่ก่อนแล้วในสาขาที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลย และนั่นคือสิ่งที่ทำให้บทความปี 1997 เป็นมากกว่าข้อเท็จจริงทางกายวิภาคที่น่าสนใจเฉยๆ สาขานั้นคือ reinforcement learning แขนงหนึ่งของวิทยาการคอมพิวเตอร์ที่ศึกษาว่าระบบควรปรับพฤติกรรมอย่างไรเมื่อผลลัพธ์ไม่ตรงกับที่ทำนายไว้ อัลกอริทึมที่เกี่ยวข้องชื่อ temporal-difference learning ตัวแปรหลักของมันถูกนิยามแบบเดียวกับที่สัญญาณโดปามีนทำตัวเป๊ะ คือผลต่างระหว่างรางวัลที่ได้รับจริงกับรางวัลที่คาดไว้ คำนวณทุกขั้นตอน แล้วเอาไปปรับการทำนายครั้งถัดไป Schultz, Dayan และ Montague แสดงให้เห็นว่าการยิงสัญญาณของโดปามีนไม่ได้แค่คล้ายตัวแปรอย่างหลวมๆ มันติดตามตัวแปรนั้นจริง รวมถึงรายละเอียดที่ละเอียดอ่อนกว่าพอสัตว์เรียนรู้ว่าเสียงสัญญาณทำนายน้ำผลไม้ สัญญาณโดปามีนไม่ค้างอยู่ที่จังหวะที่รางวัลอีก มันเคลื่อนถอยหลังไปตามเวลา ที่ละการทดลอง ห่างจากรางวัล ไปเกาะที่สัญญาณบ่งชี้แรกสุดที่ทำนายรางวัลได้อย่างเชื่อถือได้ สมองไม่ได้ให้รางวัลแก่ผลลัพธ์ สมองกำลังแก้พายุการณ์ และโดปามีนคือร่องรอยทางเคมีของการแก่นั่นขณะกำลังเกิดขึ้น

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.

ความหวังเมื่อมองแบบนี้ไม่ใช่อารมณ์ที่ลอยอยู่แถวอก มันคือการคาดการณ์สดๆ เกี่ยวกับรางวัลในอนาคต ที่กลุ่มเซลล์ประสาทประกอบไว้ด้วยการเทียบสิ่งที่คาดว่าจะได้กับสิ่งที่โผล่มาจริงอยู่ตลอดเวลา และตรวจสอบได้ถึงระดับการยิงสัญญาณของเซลล์เดียวในหน่วยมิลลิวินาที นี่คือการที่โดปามีนกำลังทำในช่วงเวลาแห่งความหวัง ความผิดหวังคือการคำนวณเดียวกัน กลับเครื่องหมาย ไม่ใช่อารมณ์ที่ปะเข้ามาจากนอกการคำนวณ แต่คือตัวการคำนวณเองตอนที่ผลออกมาเป็นลบ คนที่พูดว่า "ฉันตั้งความหวังไว้สูงไปหน่อย" กำลังบรรยายอะไรที่ตรงตัวยิ่งกว่าที่วลีนั้นฟังดู คือการคาดการณ์จริงๆ ที่กลุ่มเซลล์ประสาทกลางสมองแบกมาข้างหน้า แล้วต้องถูกแก้ไขให้ตรงกับประสบการณ์

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.

ประสาทวิทยาศาสตร์ยังไม่ถึงข้อสรุปที่แน่ชัด และการจบเรื่องตรงนี้ให้เรียบร้อยคงไม่ชื่อตรงนัก งานวิจัยสายที่สอง นำโดย Kent Berridge และ Terry Robinson แห่ง University of Michigan ใช้เวลาหลายสิบปีเสนอว่าหน้าที่หลักของโดปามีนเป็นอย่างอื่น ไม่ใช่การเรียนรู้ และไม่ใช่ความสุขด้วย แต่เป็นสิ่งที่พวกเขาเรียกว่า incentive salience หรือพูดง่ายๆ ว่า "ความอยาก" (wanting) ในการทดลองของพวกเขา ยาที่เข้าไปจัดการโดปามีนเปลี่ยนได้ว่าสัตว์จะพยายามหนักแค่ไหนเพื่อให้ได้รางวัล โดยไม่เปลี่ยนสัญญาณทางสีหน้าและท่าทางที่บ่งบอกความเพลิดเพลินเมื่อได้รางวัลนั้นมาแล้ว เทียบได้กับสีหน้ายิ้มมุมปากหรือเลียริมฝีปากด้วยความพอใจ ที่ใช้เป็นตัวแทนของ "ความชอบ" (liking) ในเชิงสุขนิยม ความอยากกับความชอบแยกออกจากกันได้ด้วยวิธีทางเภสัชวิทยา และตามมุมมองนี้ ทั้งสองอย่างต่างก็ไม่ใช่สิ่งเดียวกับสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลที่ Schultz บันทึกไว้ วงการจึงถกเถียงกันที่เป็นไปได้สามแบบสำหรับโมเลกุลตัวเดียวกันไว้พร้อมกัน ความชอบ การเรียนรู้ ความอยาก ตึงกันอยู่และยังหาข้อยุติไม่ได้ ไม่ใช่เรื่องเล่าเดียวที่ปิดจบแล้ว ใครก็ตามที่เล่าเรื่องโดปามีนราวกับมันจบสมบูรณ์ กำลังข้ามข้อโต้แย้งทางวิทยาศาสตร์จริงๆ ที่ยังถกกันอยู่ในห้องแล็บทั้งสองฝั่งแอตแลนติก

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.

ในกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้า สัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลที่ลดลง เล็กลง แบนราบกว่า และตอบสนองต่อช่องว่างระหว่างสิ่งที่คาดไว้กับสิ่งที่เกิดขึ้นจริงน้อยลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี เดิมพันทางคลินิกของข้อถกเถียงนี้คมขึ้นในปี 2018 เมื่อ Kumar และคณะนำผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดรุนแรงเข้าเครื่องสแกน fMRI ให้ทำภารกิจการเรียนรู้แบบเสริมแรง พร้อมติดตามสัญญาณที่คำนวณได้ ทั้งใน striatum บริเวณประมวลผลรางวัลที่รับสัญญาณโดปามีนจำนวนมากจากสมองส่วนกลาง และในเส้นทางเชื่อมระหว่าง striatum กับ ventral tegmental area เอง ความท้อนี้ไม่คงที่ มันแปรตามจำนวนครั้งของอาการซึมเศร้าที่แต่ละคนเคยเป็นมา ยิ่งประวัติยาวยิ่งแย่ และสัญญาณ RPE ที่อ่อนกว่ายังสัมพันธ์กับการตอบสนองที่แย่กว่าต่อการบำบัดความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy) ในเวลาต่อมา 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 ความรู้สึกราบเรียบที่คนเป็นซึมเศร้ามักบรรยายถึงจึงมีคำอธิบายเชิงกลไกที่เฉพาะเจาะจง ไม่ใช่แค่อารมณ์หม่นที่ซ่อนทับอยู่บนความคิดปกติ แต่เป็นการเปลี่ยนแปลงในอัตราที่สัญญาณพยากรณ์หลักของสมองปรับตัวเอง เมื่อเรื่องดีเกิดขึ้นหรือไม่เกิดขึ้น ถ้าเซลล์ประสาทที่ควรกระชากขึ้นเมื่อเจอข่าวดีที่ไม่คาดคิดแทบไม่ยับยั้งความรู้สึกที่ว่า "ไม่มีอะไรต่างไปจากเดิม ไม่มีอะไรรู้สึกที่สำคัญ" ก็ไม่ใช่ความล้มเหลวของกำลังใจหรือการบิดเบือนการตัดสินใจ มันคือการหวั่นไหวที่วัดได้ในระบบซึ่งในสมองที่ไม่ซึมเศร้าถูกสร้างมาให้สะดุ้งตื่นกับการปรับข้อมูลแบบนี้พอดี สัญญาณที่ต่อลงนี้ไม่ได้พบเฉพาะในโรคซึมเศร้า ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกันในการประมวลผลความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลถูกรายงานในโรคจิตเภทด้วย และการวิเคราะห์อภิमानปี 2019 ใน Translational Psychiatry วางข้อค้นพบใน striatum นี้ไว้ในภาพที่กว้างกว่าเป็นรูปแบบความผิดปกติของวงจรรางวัลที่จำเพาะเพียงบางส่วน ครอบคลุมทั้งกลุ่มโรคทางอารมณ์และโรคจิต ข้อค้นพบนี้จริงและทำซ้ำได้ในระดับกลุ่ม แต่ยังไม่ใช่ว่าวันนี้มีสำหรับวินิจฉัยโรคซึมเศร้าเพียงอย่างเดียว

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.

‘ไม่มีอะไรในนี้ลดทอนความหวังให้เหลือแค่สารเคมี และไม่มีอะไรลดทอนความผิดหวังให้เหลือแค่ความผิดปกติ มันวางทั้งสองอย่างไว้ในระบบที่วัดได้ ที่ปรับตัวตามกฎซึ่งเขียนออกมาได้ และในบางคน ในบางช่วงเวลา ระบบนี้ปรับตัวน้อยกว่าที่ควร

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.

ขนาดของสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายไม่ได้ขึ้นกับว่าผลลัพธ์แย่มากแค่ไหนในเชิงสัมบูรณ์ แต่ขึ้นกับช่องว่างระหว่างสิ่งที่คาดหวังไว้กับสิ่งที่มาถึงจริง นั่นคือเหตุผลที่ความผิดหวังบางครั้งรู้สึกไม่ได้สัดส่วนกับสิ่งที่ก่อมันขึ้น ความสะดุดเล็กๆ ที่ตามหลังความคาดหวังอันเชื่อมั่นเต็มที่ สร้างสัญญาณลบได้ใหญ่กว่าความสูญเสียก้อนโตที่เตรียมใจไว้แล้วเสียอีก นี่ไม่ใช่ความไร้เหตุผลที่ปะทะกับการคำนวณ มันคือการคำนวณที่ทำงานตรงตามทีออกแบบไว้ บนมาตราส่วนที่ปรับเทียบตามความคาดหวัง ไม่ใช่ตามความรุนแรงที่วัดจากภายนอก ข้อความที่เจียบหายไปจากคนที่เรามั่นใจว่าเขาต้องตอบ จึงลงทะเลเป็นในระบบนี้เป็นเหตุการณ์ที่แหลมคมกว่าความสูญเสียที่มองเห็นมาแต่ไกลและทำใจไว้นานแล้วก่อนมันจะเกิด

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 ไม่ต่างจากกลุ่มควบคุมสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อจับคู่จำนวนครั้งของอาการ สถานะการใช้ยา และการออกแบบภารกิจให้ตรงกันอย่างเหมาะสมแล้ว อันจะแสดงว่าข้อค้นพบเรื่อง RPE ที่ที่ลดลงเป็นผลจากปัจจัยภายนอก ไม่ใช่คุณลักษณะจริงของภาวะซึมเศร้า

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 ทำการทดลองกับสุนัขสองชุด และผลของมันจะอยู่ในตำราจิตวิทยาเบื้องต้นแทบทุกเล่มที่พิมพ์ออกมาตลอดห้าสิบปีถัดจากนั้น ระยะแรก สุนัขถูกรัดสายรัดไว้และโดนไฟฟ้าช็อตเป็นชุดๆ กลุ่มหนึ่งหยุดไฟได้เองด้วยการใช้จมูกกดแผง กลุ่มที่สองถูกจับคู่ไว้กับกลุ่มแรก โดนไฟเท่ากันทุกประการในจังหวะเดียวกัน แต่ทำอะไรก็ไม่เปลี่ยนอะไรเลย ไฟหยุดต่อเมื่อสุนัขกลุ่มแรกกดแผงหยุดมันเท่านั้น ตามจังหวะที่สุนัขตัวที่ถูกจับคู่ไม่มีทางจะต้องได้ กลุ่มที่สามไม่โดนช็อตเลย ต่อมาทั้งสามกลุ่มถูกย้ายไปกล่องกระโดดหนี (shuttle box) ห้องสองช่องแบบง่ายๆ มีสิ่งกั้นเดียวๆ คั่นกลาง หนีไฟช็อตรอบใหม่ได้ด้วยการกระโดดข้ามสิ่งกั้นนั้น ไม่ต้องทำอะไรมากกว่านั้น สุนัขที่เคยควบคุมไฟช็อตรอบแรกได้ เรียนรู้จะกระโดดข้ามแทบจะทันที สุนัขที่ไม่เคยโดนช็อตก็เช่นกัน ส่วนสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่ กลุ่มที่ไฟช็อตครั้งก่อนควบคุมไม่ได้เลยนั้น ส่วนใหญ่ไม่กระโดด พวกมันนอนหมอบลง ร้องคราง รับไฟช็อตไว้ แทนที่จะข้ามสิ่งกั้นที่ในทางกายภาพแล้วข้ามง่ายเหลือเกิน

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.

ตัวเลขแยกสามกลุ่มออกจากกันชัดเจน จากการทดลองทั้งสองชุด สุนัขพันธุ์ผสม 24 และ 27 ตัว เหลือกลุ่มละแปดถึงเก้าตัวหลังตัดตัวที่ไม่เข้าเกณฑ์ออกตามมาตรฐาน กลุ่มที่ถูกจับคู่ใช้เวลาหนีในกล่องกระโดดหนีเฉลี่ย 48.22 วินาที เทียบกับ 27.00 วินาทีของสุนัขที่เคยควบคุมไฟช็อตของตัวเองได้ และ 25.93 วินาทีของกลุ่มควบคุมที่ไม่เคยโดนช็อต กลุ่มที่ถูกจับคู่หนีไม่สำเร็จเฉลี่ย 7.25 ครั้ง อีกสองกลุ่มอยู่ที่ 2.63 และ 2.25 ครั้ง ร้อยละ 75 ของสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่หนีไม่สำเร็จตั้งแต่ 9 ครั้งขึ้นไปจากการทดสอบ 10 ครั้ง อีกสองกลุ่มแทบไม่มีตัวไหนเป็นแบบนี้เลย ผลนี้ไม่ใช่อาการตื่นตระหนกครั้งเดียวจบ เพราะยังพบในสุนัข 5 จาก 6 ตัวที่นำมาทดสอบซ้ำเมื่อครบหนึ่งสัปดาห์ให้หลัง การทดลองชุดที่สองแสดงอีกว่าสุนัขที่เคยมีประสบการณ์กับไฟช็อตที่ควบคุมได้มาก่อนจะรอดจากภาวะนี้ แม้ภายหลังจะไปเจอไฟช็อตที่หนีไม่ได้ก็ตาม รวากับบทเรียนเรื่องการควบคุมที่ได้มาก่อนหน้าถูกเก็บสะสมไว้และพกดติดตัวมาใช้ต่อ

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.

Seligman และ Maier ตีความว่าสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่ได้เรียนรู้บางอย่าง คือเรียนรู้ว่าการกระทำของพวกมันไม่มีผลอะไร นั่นคือเวอร์ชันที่ถูกบรรจุลงตำราเรียน ภาวะนี้ ซึ่งภายหลังถูกเรียกว่า ภาวะสิ้นหวังที่เกิดจากการเรียนรู้ (learned helplessness) ถูกวางกรอบไว้ว่าเป็นความเชื่อที่ได้มาจากประสบการณ์ซ้ำๆ ของความไร้ผล และลามไปถึงสถานการณ์ใหม่ที่ความไร้ผลนั้นใช้ไม่ได้แล้ว เป็นความคิดที่งมงายและรบกวนใจไปพร้อมกัน และวางทาบลงบนประสบการณ์ของมนุษย์ได้พอดี ภาวะซึมเศร้าตามคำอธิบายนี้คือจิตใจที่เรียนรู้อย่างถูกต้องในเรื่องหนึ่งว่าความพยายามไร้ประโยชน์ แล้วเอาบทเรียนนั้นไปใช้ผิดที่ผิดทางกับเรื่องอื่นทั้งหมด "ภาวะสิ้นหวังที่เกิดจากการเรียนรู้" มีความหมายเท่านี้มาตลอดหลายสิบปี

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

มันกลับตาลปัตรไปหมด และคนที่สรุปเช่นนั้นในที่สุดคือสองคนที่คิดมันขึ้นมาเอง

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 Maier และ Seligman พลิกทิศทางความเป็นเหตุเป็นผลที่เป็นแกนกลางของทฤษฎีตัวเอง ในบทความชื่อ "Learned Helplessness at Fifty: Insights From Neuroscience" ที่ตีพิมพ์ในวารสาร *Psychological Review* ทั้งคู่กลับไปทบทวนข้อค้นพบเมื่อห้าสิบปีก่อน โดยอาศัยงานวงจรประสาทในสัตว์ฟันแทะที่สะสมมาหลายทศวรรษระหว่างนั้น ส่วนใหญ่มาจากห้องแล็บของ Maier เอง ภาวะเฉื่อยชา นั้นไม่ใช่สิ่งที่เรียนรู้มาเลยแม้แต่น้อย พวกเขาแย้งในตอนนี่ว่ามันคือสภาวะตั้งต้น สิ่งเราที่ไม่พึงประสงค์ ยึดเยื้อและควบคุมไม่ได้ ไปกระตุ้นการทำงานของเซโรโทนินใน dorsal raphe nucleus กลุ่มเซลล์เล็กๆ ในก้านสมองที่เป็นแหล่งผลิตสำคัญของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน และการกระตุ้นนั้นอย่างเดียวก็น่าจะก่อรูปแบบพฤติกรรมทั้งหมดของภาวะสิ้นหวังขึ้นมา คือ เคลื่อนไหวน้อยลง สำรวงน้อยลง ความอยากอาหารแบนราบ ตอบสนองต่อรางวัลที่ลดลง ไม่ต้องมีความเชื่อมโยงใดถูกสร้างขึ้น ไม่ต้องมีบทเรียนใดถูกสรุป คำตอบพื้นฐานของระบบประสาทต่อภัยคุกคามที่ยึดเยื้อและควบคุมไม่ได้คือการปิดตัวลง และมันจะทำเช่นนั้นไม่ว่าสัตว์ตัวนั้นจะสรุปอะไรเกี่ยวกับโลกไว้หรือไม่

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.

หลักฐานเรื่องนี้ไม่ได้เป็นแค่ความสัมพันธ์เชิงสหสัมพันธ์ การทำลายเนื้อเยื่อ dorsal raphe nucleus คือทำความเสียหายทางกายภาพให้กับมันโดยตรง ลบรูปแบบพฤติกรรมสิ้นหวังแบบคลาสสิกออกไปทั้งหมด ทั้งที่สัตว์ยังเจอกับตัวกระตุ้นความเครียดที่ควบคุมไม่ได้ตัวเดิมที่ปกติจะก่อภาวะนั้นขึ้นมาอยู่ การปิดกั้นการหลั่งเซโรโทนินจาก dorsal raphe ด้วยวิธีทางเภสัชวิทยาให้ผลเหมือนกัน หากภาวะเฉื่อยชาต้องอาศัยความเชื่อมโยงที่เรียนรู้มา การเอานิวเคลียสจุดเดียวในก้านสมองออกไปก็ไม่ควรกระทบมัน แต่การเอานิวเคลียสจุดนี้ออกกลับปิดภาวะเฉื่อยชาลงเกือบสนิท นั่นคือลายเซ็นของปฏิกิริยาสะท้อนที่เดินสายไว้ตั้งแต่ต้น ไม่ใช่ของบทเรียน

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.

สิ่งที่สุนัขกลุ่มที่หนึ่งได้สำเร็จเรียนรู้มาไม่ใช่ความสิ้นหวัง แต่คือการควบคุม ถ้าภาวะเฉื่อยชาไม่ใช่สิ่งที่เรียนรู้ ก็ต้องอธิบายให้ได้ว่าอะไรทำให้สุนัขที่เคยควบคุมไฟช็อตของตัวเองได้ก่อนหน้านี้หนีออกมาได้ด้วยดี คำตอบของ Maier และ Seligman คือส่วนที่มีน้ำหนักที่สุดของบทความปี 2016 เพราะมันไม่ได้ตัดคำว่า "การเรียนรู้" ทิ้งไปจากเรื่องนี้ แต่ย้ายตำแหน่งความหมายของมันเสียใหม่ กล่าวโดยเจาะจง ventromedial prefrontal cortex บริเวณด้านหน้าของสมองที่ประเมินผลลัพธ์และกำกับโครงสร้างอื่นที่อยู่ต่ำกว่าเรียนรู้ที่จะตรวจจับว่าเมื่อไรตัวกระตุ้นความเครียดควบคุมได้ คือเมื่อไรที่การกระทำของสัตว์เองเปลี่ยนสิ่งที่เกิดกับมันได้จริง เมื่อการตรวจจับนั้นตั้งขึ้นแล้ว ventromedial prefrontal cortex ลงมือทำบางอย่างเชิงรุก คือส่งสัญญาณลงไปยับยั้ง dorsal raphe nucleus กดสัญญาณขับเคลื่อนความเฉื่อยชาที่ปกติจะเปิดขึ้นเองโดยอัตโนมัติ ภาวะเฉื่อยชาคือพื้นที่ที่ทุกตัวเริ่มต้นจากตรงนั้น ความสามารถในการกระทำ (agency) ไม่ใช่พื้นมันคือการควบคุมที่มาจากบนลงล่างที่ได้มาจากประสบการณ์ของการมีอำนาจควบคุมจริงๆ และต้องรักษาไว้ด้วยแรง โดยสมองส่วนหนึ่งคอยกดอีกส่วนหนึ่งไว้ไม่ให้ทำงาน

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.

ตรงนี้ควรหยุดคิดให้ถี่ถ้วน เพราะอ่านผิดได้ง่าย และการอ่านผิดก่อความเสียหายจริง การหยิบวงจรมันไปสรุปว่าคนที่กำลังสิ้นหวังเป็นเพียงคนที่ "เรียนรู้กลไกควบคุมมันไม่สำเร็จ" คือการบิดเบือนอย่างร้ายแรง ราวกับความสามารถในการกระทำที่สงบและทำงานได้ปกติคือสภาวะพักตามธรรมชาติที่จิตใจแข็งแกร่งกว่าหรือมีวินัยกว่ายอมไปถึง และการที่มันขาดไปคือความบกพร่องส่วนตัวของใครคนหนึ่ง ข้อค้นพบปี 2016 บอกเกือบตรงข้าม ภาวะเฉื่อยชาไม่ใช่ความบกพร่องเมื่อวัดกับสภาวะตั้งต้นตามธรรมชาติของการกระทำที่มั่นใจ มันคือสภาวะตั้งต้นนั่นเอง การปิดตัวของ dorsal raphe ไม่ใช่ความผิดปกติ แต่คือสิ่งที่ระบบประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดทำโดยปริยาย เมื่อเจอภัยคุกคามที่ยืดเยื้อและควบคุมไม่ได้ ทั้งสุนัขและมนุษย์รวมอยู่ด้วย ในทางชีววิทยา สิ่งที่ผิดแผกไม่ใช่การปิดตัว สิ่งที่ผิดแผก สิ่งที่ต้องสร้างขึ้นทีละวงจรแล้วค้ำไว้ด้วยแรงตลอดเวลา คือกลไกควบคุมที่กันไม่ให้เกิดการปิดตัวนั้นเกิด คนที่ไม่เคยมีประสบการณ์การควบคุมจริงมากพอ หรือคนที่เบรคจาก vmPFC ไปยัง raphe ไม่ทำงาน ไม่ว่าด้วยเหตุใด ไม่ได้กำลังล้มเหลวในเรื่องง่ายๆ ที่คนอื่นทำได้โดยไม่ต้องออกแรง สิ่งที่เราเขาขาดคือกลไกกดขี่ที่ต้องเรียนรู้เอา สำหรับปฏิกิริยาที่ลึกลงไปแล้วเป็นเรื่องสามัญของทั้งสปีชีส์

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.

ไม่ใช่นักวิทยาศาสตร์ทุกคนยอมรับว่าทฤษฎีอายุห้าสิบปีนี้ถูกล้มไปโดยสมบูรณ์ บทวิจารณ์ปี 2021 ฉบับหนึ่งได้กลับการพลิกกลับนี้ตรงๆ ว่า "ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่ Seligman และ Maier ใช้ในการคิดทบทวนใหม่ เพื่อปฏิเสธการมีอยู่ของภาวะสิ้นหวังที่ 'เกิดจากการเรียนรู้'" และตั้งข้อสังเกตว่าข้อมูลวงจรประสาทในสัตว์ฟันแทะส่วนใหญ่มาจากสายห้องแล็บของ Maier เอง มากกว่าจะมาจากการทำซ้ำอย่างอิสระในระดับที่จำเป็นต่อการล้มกรอบคิดเดิมที่ยืนมาห้าทศวรรษ นี่เป็นข้อโต้แย้งเชิงระเบียบวิธีที่ยุติธรรม ไม่ใช่เสียงขายขอบ และแปลว่าคำอธิบายที่ยก dorsal raphe เป็นค่าตั้งต้นควรถือเป็นคำอธิบายที่ดีที่สุดเท่าที่มีในตอนนั้น ไม่ใช่ข้อสรุปที่ปิดตายแล้ว การทดลองสุนัขปี 1967 เองก็เคยผ่านการหักล้างคำอธิบายทางเลือกที่ชัดเจนอันหนึ่งมาแล้ว ที่ว่าสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่แล้วถูกเสริมแรงให้อยู่นิ่ง หรือปรับตัวทางร่างกายให้ชินกับไฟช็อตไปเอง เพราะผลของการรบกวนยังคงอยู่แม้ในสุนัขที่ถูกทำให้เป็นอัมพาตด้วย curare ระหว่างช่วงไฟช็อตที่หนีไม่ได้ และแม้เมื่อเพิ่มความแรงของไฟช็อตขึ้น คำอธิบายทางเลือกข้อนั้นถูกตัดทิ้งตั้งแต่ปี 1967 ในบทความฉบับเดียวกันที่ต้องรออีกห้าสิบปีและเครื่องมือวิจัยอีกชนิด

หนึ่ง คือวงจรสมองแทนที่จะเป็นพฤติกรรมอย่างเดียว ก่อนที่ผู้เขียนคนเดิมจะตั้งคำถามว่าผลลัพธ์นั้นแท้จริงหมายความว่าอะไร

Overtured 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.

การเดินหรือวิ่งจ็อกกิ้งได้ค่า $g = -0.62$ ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ระหว่าง -0.80 ถึง -0.45 โยคะได้ค่า $g = -0.55$ ช่วงอยู่ระหว่าง -0.73 ถึง -0.36 การฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อให้ประโยชน์ระดับปานกลางพอๆ กัน ตัวเลขชุดนี้มาจากบัญชีที่ใหญ่ที่สุดเท่าที่เคยรวบรวมกันมาว่าการออกกำลังกายทำอะไรกับภาวะซึมเศร้า วารสารการแพทย์ BMJ ตีพิมพ์ไว้เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ 2024 เป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่าย (network meta-analysis) คือเทียบทางสถิติโดยรวมข้อมูลจากการทดลองจำนวนมากและการออกกำลังกายหลายรูปแบบพร้อมกันในคราวเดียว ฐานของมันคือการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม 218 การทดลอง ผู้เข้าร่วมที่มีภาวะซึมเศร้า 14,170 คน Michael Noetel กับทีมผู้ร่วมวิจัยนานาชาติกลุ่มใหญ่เป็นผู้คำนวณ และรายงานขนาดอิทธิพล (effect size) ของการออกกำลังกายแต่ละแบบเป็นค่า Hedges' g หน่วยวัดมาตรฐานที่บอกว่าค่าเฉลี่ยของสองกลุ่มห่างกันเท่าไร โดยวัดเป็นหน่วยของการกระจายตัวของผลลัพธ์เอง ตัวเลขทั้งสามนี้บอกถึงอาการซึมเศร้าที่ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบเชิงรุก (active comparators) ไม่ใช่เทียบกับการไม่ทำอะไรเลย แต่เทียบกับการรักษาจริงแบบอื่นหรือกลุ่มควบคุมที่ได้รับความใส่ใจเทียบเท่ากัน

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.

ค่าลบในบริบทนี้แปลว่าอาการน้อยลง และขนาดราว 0.5 ถึง 0.6 นับเป็นอิทธิพลระดับปานกลางตามหลักเกณฑ์ที่ใช้กันทั้งในวงการจิตวิทยาและการแพทย์ เล็กกว่าความต่างระหว่างเข้าที่แข็งแรงกับเข้าที่บาดเจ็บหนัก แต่ก็ไม่ใช่ขนาดเล็กน้อยหรือไร้ความหมาย การฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและโยคะยังมีอัตราการยอมรับ (acceptability) สูงที่สุดในบรรดาแบบที่ศึกษา คือคนถอนตัวกลางคันน้อยที่สุด เรื่องนี้สำคัญกับการรักษาที่ได้ผลก็ต่อเมื่อคนไข้ทำต่อเนื่องเท่านั้น ผู้เขียนงานวิจัยปี 2024 ตัดข้อจำกัดสำคัญไว้กับตัวเลขของตัวเอง พิมพ์อยู่ในบทความ ไม่ใช่คำที่ผู้วิจารณ์ภายนอกเติมเข้ามาที่หลัง ความเชื่อมั่นต่อค่าประมาณของการเดิน/วิ่งจ็อกกิ้งอยู่ในระดับต่ำ ความเชื่อมั่นต่อการเปรียบเทียบกับอีกหลายรายการอยู่ในระดับต่ำมาก นี่ไม่ใช่การกันเหนียวไว้ก่อนเชิงกฎหมาย แต่สะท้อนคุณลักษณะจริงของหลักฐานที่มีอยู่ การทดลองในสาขานี้มักมีขนาดเล็ก และการทดลองขนาดเล็กในงานวิจัยด้านสุขภาพจิตมีแนวโน้มที่บันทึกไว้ชัดแล้วว่า รายงานผลใหญ่กว่าการทดลองขนาดใหญ่ที่คุมเข้มกว่า

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.

แนวโน้มนั้นมีชื่อของตัวเองในวรรณกรรมด้านระเบียบวิธีวิจัยว่า อคติจากการศึกษาขนาดเล็ก (small-study bias) และมีงานวิจัยอีกสายหนึ่งไล่หาว่ามันทำให้เรื่องการออกกำลังกายกับภาวะซึมเศร้าพองเกินจริงไปเท่าไร ในปี 2016 Kvam และคณะรีอวรรณกรรมชุดกว้างชุดเดียวกันมาประกอบใหม่ แล้วใส่การแก้ไขทางสถิติที่เรียกว่า trim-and-fill ซึ่งออกแบบมาเพื่อประมาณและปรับผลจากการทดลองขนาดเล็กที่ให้ผลลบแต่ไม่ได้ตีพิมพ์หรือตีพิมพ์น้อยเกินไป ค่าประมาณก่อนปรับแก้ของผลต่างเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean difference) หน่วยวัดที่ใกล้เคียงกับ Hedges' g อยู่ที่ 0.98 พอปรับแก้แล้วค่ากลับเพิ่มขึ้นเป็น 1.11 ไม่ใช่ลดลง ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ระหว่าง 0.79 ถึง 1.43 และค่า fail-safe N อยู่ที่ 1,057 ตัวเลขแยกอีกตัวที่บอกว่าต้องมียานวิจัยที่ไม่พบผลใดๆ (null-result) ชุกอยู่โดยไม่ถูกตีพิมพ์อีกกี่ชิ้น จึงจะล้มข้อค้นพบนี้ได้ทั้งหมด ดูเฉพาะตัวเลขนี้ตัวเดียว วงการนี้ประเมินประโยชน์ของการออกกำลังกายต่ำไปเสียด้วยซ้ำ แต่ประเด็นที่กว้างกว่าของ Kvam และของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

แบบ Cochrane อีกฉบับที่ใช้เทคนิค trial sequential analysis คือความไม่ลงรอยกัน (heterogeneity) ในวรรณกรรมชุดนี้ใหญ่มหาศาล และส่วนใหญ่ย้อนกลับไปทำงานวิจัยขนาดเล็กดึงค่าเฉลี่ยรวมให้เบี่ยงไปในทิศทางที่เดาไม่ถูก การทบทวนฉบับที่สองจำกัดการวิเคราะห์ไว้เฉพาะการทดลองที่มีความเสี่ยงอคติต่ำ คือมีการสุ่มอย่างเหมาะสม ปิดบังข้อมูลจากผู้ประเมินผล และรายงานครบว่าใครถอนตัวและเพราะอะไร ค่าอิทธิพลก็หดเหลือขนาดเล็กและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

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.

วางตัวเลขทั้งสามชุดเรียงกัน บทสรุปที่ซื่อตรงที่สุดไม่ใช่คำตัดสินเดียวที่สะอาด ขนาดอิทธิพลที่รายงานไว้ของการออกกำลังกายต่อภาวะซึมเศร้าอยู่ระหว่างราว -0.4 ถึงมากที่สุด -1.4 แล้วแต่ว่าการวิเคราะห์รวมแต่ละครั้งหยิบงานวิจัยไหนเข้ามา และจัดการกับอคติจากการตีพิมพ์อย่างไร ตัวช่วงนั้นเองคือข้อค้นพบ การออกกำลังกายเกือบแน่นอนว่าทำอะไรบางอย่างกับอาการซึมเศร้า ไม่มีการวิเคราะห์ใดในงานวิจัยกองนี้ ไม่ว่าจะกรองเข้มแค่ไหน ที่พบหลักฐานว่าผลวิ่งไปผิดทาง แต่ขนาดของ "บางอย่าง" นั้นยังไม่นิ่งอยู่มาก และตัวเลขที่วงการนี้อ้างถึงบ่อยที่สุดควรอ่านคู่กับระดับความเชื่อมั่นที่ระบุไว้ 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.

การอดนอนโดยสิ้นเชิงคืนเดียว คือตื่นตลอดทั้งคืนโดยไม่งีบเลย ทำให้ผู้ป่วยซึมเศร้าราว 40 ถึง 60 เปอร์เซ็นต์ตอบสนองแบบด้านซึมเศร้าอย่างวัดผลได้ อัตราตอบสนองเฉลี่ยรวมใกล้ 50 เปอร์เซ็นต์ จากการทดลองที่รวบรวมไว้ในงานวิเคราะห์หกอภิमानปี 2021 ที่ตีพิมพ์ใน *Frontiers in Psychiatry* การแทรกแซงแบบนี้ให้ผลเร็วกว่าการออกกำลังกาย และในแง่หนึ่งก็แปลกกว่า นี่ไม่ใช่การขยับเล็กน้อย ในกลุ่มที่ตอบสนอง อารมณ์ดีขึ้นได้ภายในไม่กี่ชั่วโมง ยาต้านซึมเศร้ามาตรฐานตัวไหนก็เทียบกรอบเวลานี้ไม่ได้ เพราะการรักษาด้วยยาส่วนใหญ่ต้องใช้สองถึงหกสัปดาห์กว่าจะเห็นผลเต็มที่ ข้อแม้ซ่อนอยู่ในครึ่ง

หลังของข้อค้นพบเดียวกัน การตีขึ้นนั้นเปราะบาง หลังนอนพักพื้นเพียงคืนเดียว คนที่เคยตอบสนองมากถึง 83 เปอร์เซนต์กลับไปสู่สภาวะซึมเศร้าเดิม ผลนี้ยืดออกไปได้ ผสมการอดนอนเข้ากับยาต้านซึมเศร้ามาตรฐาน หรือกับการแทรกแซงตามจังหวะเซอร์คาเดียนอย่างอื่น เช่น เลื่อนตารางนอนให้เร็วขึ้นหรือเพิ่มการรับแสงจ้า อัตราการกลับเป็นซ้ำก็ลดลงและผลดีอยู่ได้นานขึ้น แต่ลำพังตัวมันเอง คืนที่ไม่ได้นอนหนึ่งคืนซื้อความโล่งใจให้คนจำนวนมากได้แค่วันหรือสองวัน ก่อนสภาวะเดิมจะทวงที่คืน กลไกเบื้องหลังผลที่เร็วขนาดนี้ยังเป็นคำถามเปิด ไม่ใช่ข้อสรุปที่ปิดแล้ว นักวิจัยเสนอคำอธิบายทั้งเรื่องการรีเซ็ตการแสดงออกของยีนตามจังหวะเซอร์คาเดียน และเรื่องวิถีสัญญาณการอักเสบหรือภูมิคุ้มกันเข้ามาเกี่ยวข้อง แต่ยังไม่มีความชัดเจนได้รับการยืนยัน สิ่งที่แน่แล้วคือรูปร่างของผลลัพธ์เอง ออกฤทธิ์เร็ว โอกาสตอบสนองพอๆ กับโยนเหรียญ และกราฟการกลับเป็นซ้ำชั้นจวนวรรณกรรมถือว่านี่เป็นเครื่องมือวิจัยที่ส่องให้เห็นว่าระบบอารมณ์เปลี่ยนได้เร็วแค่ไหน มากกว่าจะเป็นวิธีการที่ใช้ได้จริงด้วยตัวมันเอง

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.

การรับแสงเป็นตัวแปรที่สามที่บทนี้รายงานได้พร้อมตัวเลขกำกับ และข้อค้นพบที่ได้รับ ความสนใจเมื่อไม่นานมานี้จะจูงไปที่ภาวะซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล คือโรคซึมเศร้า เมเจอร์ที่เกิดนอกรูปแบบฤดูใบไม้ร่วง-ฤดูหนาว อันเป็นกรณีที่มีการบำบัดด้วยแสงจำถูก พัฒนาขึ้นมารักษาแต่แรก การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณที่ ดีพิมพ์ปลายปี 2024 รวมการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม 11 รายการ ผู้เข้าร่วมรวมกว่า 850 คน เทียบโปรโตคอลมาตรฐาน คือรับแสงจากกล่องไฟฟลูออเรสเซนต์ความสว่าง 10,000 ลักซ์อย่างน้อยวันละ 30 นาที กับเงื่อนไขควบคุมหลายแบบ ทั้งยาต้านซึมเศร้า เพียงอย่างเดียว แสงสีแดงสลัว และเครื่องผลิตประจุลบที่ใช้เป็นยาหลอกซึ่งดูเหมือนไม่มี ฤทธิ์ การบำบัดด้วยแสงจำ ไม่ว่าใช้เดี่ยวๆ หรือเสริมเข้ากับยาต้านซึมเศร้า สัมพันธ์กับ อัตราการทุเลาของโรคที่ 41 เปอร์เซ็นต์ในภาวะซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล สูงกว่าการ

รักษาที่ใช้เปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ การวิเคราะห์ห่อภิณภพจากการทดลองแบบ
สุ่ม 15 รายการ พบทิศทางผลเดียวกันทั้งต่ออาการซึมเศร้าและอัตราการตอบสนอง การ
ทดลองแบบสุ่มก่อนหน้านี้เปรียบเทียบการบำบัดด้วยแสงอย่างเดียว ยาต้านซึมเศร้า
fluoxetine อย่างเดียว และสองอย่างร่วมกัน พบว่าการใช้ร่วมกันให้ผลดีกว่าการรักษา
อย่างใดอย่างหนึ่งเดียวๆ ในการทดลองนั้น แสงทำหน้าที่เสริมการรักษาด้วยยา ไม่ใช่
แทนที่ ตลอดวรรณกรรมชุดนี้ไม่พบข้อโต้แย้งจริงจังต่อทิศทางพื้นฐานของผลในภาวะ
ซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล คำถามที่ยังเปิดอยู่คือปริมาณ ระยะเวลา และจังหวะเวลา
ของการรับแสง สามข้อนี้ยังอยู่ระหว่างศึกษา ยังไม่ลงเป็นมาตรฐาน

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.

ไม่มีคันโยกใดในสามอย่างนี้ การเคลื่อนไหวร่างกาย การอดนอน แสงสว่าง ที่ทำงานผ่าน
กลไกซึ่งถูกทำแผนที่ไว้ครบตั้งแต่ต้นจนจบ และไม่ควรรอ่านตัวเลขข้างต้นให้ใหญ่กว่าหรือ
แน่นอนกว่างานวิจัยที่ผลิตมันขึ้นมา สิ่งทั้งสามมีร่วมกันคือรูปทรงเดียวกัน แต่ละอย่าง
เป็นปัจจัยนำเข้าที่วัดได้จากนอกกะโหลกศีรษะ และไปยับยั้งสัญญาณที่วัดได้ข้างใน ด้วย
กรอบเวลาและข้อควรระวังที่ต่างกันไปในแต่ละกรณี และแต่ละอย่างเคยถูกตรวจสอบมา
แล้วอย่างน้อยหนึ่งครั้ง กับความเป็นไปได้เฉพาะเจาะจงที่ว่าผลซึ่งดูเหมือนเกิดขึ้นจริง
นั้น เป็นเพียงของแถมจากวิธีออกแบบงานวิจัยที่วัดมัน

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 เทียบการออกกำลังกายแบบแอโรบิกกับกลุ่มควบคุมเชิงรุก แล้วพบผลต่ออาการซึมเศร้า ที่แยกจากศูนย์ไม่ออกจากสถิติ ไปในทางเดียวกับข้อค้นพบที่จำกัดเฉพาะการศึกษา ความเสี่ยงอคติต่ำที่รายงานไว้แล้ว และดึงช่วงค่าประมาณรวมในปัจจุบันให้ลงไปทางค่า ศูนย์ แทนที่จะไปทางขนาดอิทธิพลระดับปานกลางตามที่รายงานไว้ในการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายปี 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.

เซโรโทนินในร่างกายมนุษย์ราวร้อยละเก้าสิบถึงเก้าสิบห้าอยู่ในทางเดินอาหาร ไม่ใช่ในสมอง ประโยคนี้แพร่หลายอยู่ในงานเขียนวิทยาศาสตร์สำหรับคนทั่วไป และตัวเลขที่แนบมากับมันเป็นเรื่องจริง ผู้สร้างและเก็บเซโรโทนินก่อนหน้านี้คือเซลล์เอนเทอโรโครมาฟฟิน (enterochromaffin cells) เซลล์หลั่งฮอร์โมนที่กระจายอยู่ตามผนังลำไส้ ชื่อนี้มาจากสีย้อมชนิดหนึ่งที่ทำให้มันกลายเป็นสีน้ำตาลอมเหลือง ("chromaffin") ใต้กล้องจุลทรรศน์ ส่วนที่ไหลผ่านผนังลำไส้ออกไป เกิดเลือด คือเซลล์เม็ดเลือดที่ช่วยให้บาดแผลแข็งตัว เก็บกวาดและกักไว้เสียเกือบหมด โดยอาศัยโปรตีนลำเลียงชื่อ SERT ดึงเซโรโทนินออกจากกระแสเลือดและขังไว้ข้างใน

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.

ตัวเลขร้อยละเก้าสิบถึงเก้าสิบห้าไม่ได้แปลว่าลำไส้คอยบงการดินฟ้าอากาศทางอารมณ์ของสมองอยู่เงี้ยๆ เซโรโทนินข้ามแนวกั้นเลือด-สมอง (blood-brain barrier) ไม่ได้ แนวกั้นนี้คือชั้นเซลล์ปิดสนิทที่กรองสิ่งที่จะผ่านจากเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อสมอง เซโรโทนินในลำไส้ดูแลกิจการของลำไส้เอง คือการบีบตัวเคลื่อนอาหาร (motility) การหลั่งน้ำย่อย และการรับรู้สารอาหารที่ไหลผ่าน สมองผลิตของมันเองแยกต่างหาก สังเคราะห์ขึ้นในที่ของมัน ทำงานอยู่ในช่องที่เซโรโทนินจากลำไส้ไม่เคยแตะถึง บทความใน Psychology Today ปี 2023 ว่าด้วยสรรพวิทยาของเซโรโทนินในลำไส้ ชี้ความต่างนี้ไว้ตรงๆ และค้านการกระโดดจาก "เซโรโทนินส่วนใหญ่ของคุณอยู่ในลำไส้" ไปสู่ "ลำไส้ของคุณควบคุมอารมณ์คุณ" สรรพวิทยาแบ่งเป็นคนละช่อง ข้อเสนอแนะสรรพวิทยาไม่ได้อนุญาต

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.

ข้อเท็จจริงข้อนี้มักถูกหยิบมาใช้ราวกับชี้ขาดเรื่องอารมณ์ได้ ทั้งที่สิ่งที่มันชี้ขาดคือเรื่องกายวิภาค เหตุผลที่เรื่องนี้สำคัญจึงเจาะจงมาก ในร่างกายเดียวมีระบบเซโรโทนินแยกกันสองระบบ ตั้งต้นจากโมเลกุลชนิดเดียวกัน แต่สร้าง เก็บ และใช้งานคนละที่เพื่อคนละหน้าที่ ความผิดพลาดอยู่ตรงถือว่า "โมเลกุลเดียวกัน" แปลว่า "ระบบเดียวกัน" มันไม่ใช่

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 ทอดจากก้านสมองผ่านลำคอและทรวงอกลงถึงช่องท้อง และหัวใจ ปอด และลำไส้ตลอดทาง ชื่อของมันมาจากภาษาละตินที่แปลว่า "ร่อนเร่" ตรงกับเส้นทางที่มันทอดตัวจริงๆ ทิศทางการส่งสัญญาณของมันคือสิ่งที่คนรู้น้อยกว่า เส้นใยเวกัสราวร้อยละแปดสิบเป็นเส้นใยนำเข้า (afferent) ส่งสัญญาณจากร่างกายขึ้นสู่สมอง เหลือราวร้อยละยี่สิบเป็นเส้นใยนำออก (efferent) ส่งคำสั่งจากสมองย้อนลงมาที่ร่างกาย เส้นประสาทเส้นนี้ถูกสร้างมาเพื่อฟังเป็นหลัก

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.

สัญญาณนำเข้าเหล่านี้ลงที่โครงสร้างในก้านสมองชื่อนิวเคลียสแตรัคตัสโซลิทารี (nucleus tractus solitarii) ก่อนเป็นจุดแรก ก่อนถูกส่งต่อไปยังทาลามัส ฮิปโปแคมปัส อะมิกดาลา และอินซูลา สมองกลุ่มนี้ทำหน้าที่ถ่ายทอดข้อมูลประสาทสัมผัส สร้างความทรงจำ ก่อความกลัวและการตอบสนองต่อภัยคุกคาม และประกอบความรู้สึkstต่อสภาวะภายในร่างกายขึ้นมา หน้าที่สุดท้ายนี้มีชื่อเรียกเฉพาะว่า interoception คือการรับรู้สภาวะภายในร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ ความตึงของลำไส้ ลมหายใจ เป็นความรู้สึกพื้นฐานแบบเดียวกับที่บอกเราว่าหิวหรือใจเต้นแรง ต่างกันตรงที่มันทำงานต่อเนื่องตลอดเวลา และส่วนใหญ่อยู่ต่ำกว่าระดับที่จิตสำนึกจะรับรู้

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.

ในสัตว์ทดลอง การรบกวนสัญญาณป้อนกลับของเส้นใยนำเข้าของเวกัสทำลายการควบคุมอารมณ์ตามปกติ ในมนุษย์ หลักฐานที่โยงความผิดปกติของวิถีประสาทนำเข้าเหล่านี้เข้ากับความเสี่ยงต่อโรคทางอารมณ์มีอยู่จริง แต่วรรณกรรมปริทัศน์ระบุไว้ตรงๆ ว่ายังอยู่ระหว่างสะสม เป็นขั้นต้น ไม่ใช่ข้อยุติ การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส ด้วยอุปกรณ์ฝังในร่างกายหรืออุปกรณ์ภายนอกที่กระตุ้นเส้นประสาทด้วยไฟฟ้า แสดงแนวโน้มที่ดีในฐานะการรักษาเสริมสำหรับภาวะซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ผลทางคลินิกนั้นไม่ได้พิสูจน์กลไกด้วยตัวมันเอง การรักษาอาจได้ผลผ่านวิถีที่วิทยาศาสตร์ยังทำแผนที่ไว้ไม่ครบ บทปริทัศน์สองฉบับ ฉบับหนึ่งออกในปี 2020 อีกฉบับออกคู่กันใน Biological Psychiatry ปี 2025 วางกายวิภาคไว้อย่างมั่นใจ และวางเรื่องเชิงเหตุไว้อย่างระมัดระวังตามสมควร ตัวเลขร้อยละแปดสิบนั้นหนักแน่น ส่วนสิ่งที่มันอธิบายความสัมพันธ์ของมนุษย์ได้ ยังอยู่ระหว่างคลี่คลาย

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.

พูดอย่างง่าย ร่างกายใช้แบนด์วิดท์ของเส้นประสาทเส้นนี้บอกสมองว่ารู้สึกอย่างไร มากกว่าที่สมองใช้มันสั่งร่างกายว่าต้องทำอะไร บนโครงสร้างแบบนี้ ภาวะทางอารมณ์จึงไม่ใช่ผลผลิตที่สมองสั่งจากบนลงล่างแล้วแพร่ออกไปล้วนๆ มันถูกประกอบขึ้นส่วนหนึ่งจากข้อมูลที่ไหลขึ้นข้างบน คือความรู้สึกของลำไส้ หัวใจ และลมหายใจ ที่ไปถึงส่วนประมวลผลอารมณ์ของสมองอย่างต่อเนื่อง ไม่ว่าจิตสำนึกจะรับรู้หรือไม่

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.

ข้ออ้างที่สองเรื่องชีววิทยาแห่งการเชื่อมโยงกัน ซึ่งถูกพูดซ้ำกว้างขวางพอกัน กลับยืนไม่อยู่ และควรเล่าอย่างตรงไปตรงมา เพราะตัวการแก้ไขเองบอกได้ว่าวิทยาศาสตร์แบบนี้ ถูกกล่าวอ้างเกินจริงด้วยวิธีใด

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.

ออกซิโทซินได้ฉายาในหมู่สาธารณชนว่า "ฮอร์โมนแห่งความไว้วางใจ" บางครั้งก็ "ฮอร์โมนแห่งความรัก" ฉายานี้มาจากแรงหนุนของงานวิจัยปี 2005 ที่ใช้แบบทดสอบชื่อ Envelope Task ผู้เข้าร่วมที่สูดออกซิโทซินทางจมูกแสดงพฤติกรรมไว้วางใจคนแปลกหน้าสูงขึ้นมากเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ผลนั้นชัด สรุปรายง่าย และแพร่ไปไกล แต่มันไม่รอดจากการทำซ้ำโดยตรง ในปี 2015 ความพยายามทำซ้ำผลของ Envelope Task ต้นฉบับสองครั้ง แต่ละครั้งมีอำนาจทางสถิติเพียงพอเป็นเอกเทศ ถูกตีพิมพ์ว่าไม่มีนัยสำคัญทั้งคู่ ทั้งสองงานไม่พบผลเพิ่มความไว้วางใจตามที่งานต้นฉบับรายงาน ทั้งที่ออกแบบมาเพื่อตรวจจับผลนั้นโดยเฉพาะหากมันมีอยู่ การวิเคราะห์ห่อหุ้มในเวลาต่อมาที่รวบรวมความพยายามทำซ้ำเหล่านี้พบว่าผลรวมของออกซิโทซินทางจมูกต่อความไว้วางใจมีขนาดเล็ก และไม่ต่างจากศูนย์อย่างเชื่อถือได้

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.

นี่ไม่ใช่ความเคลือบแคลงชายขอบที่ยิงเข้าใส่วงการจากภายนอก นักวิจัยที่ลงมือทำและตีพิมพ์งานทำซ้ำเหล่านี้อยู่ในวงการวิทยาศาสตร์ออกซิโทซินเอง วงการกำลังแก้ไขตัวเอง ซึ่งเป็นสิ่งที่วิทยาศาสตร์ที่แข็งแรงควรทำเมื่อผลแรกเริ่มที่เล็กและน่าตื่นเต้นกลายเป็นว่าใช้ไม่ได้ในวงกว้าง จุดยืนที่ชัดเจนในปัจจุบันคือ "ออกซิโทซินคือฮอร์โมนแห่งความผูกพันและความไว้วางใจ" เป็นการลดทอนที่ยังเป็นข้อถกเถียง ไม่ใช่ข้อเท็จจริงที่ยืนยันแล้ว ผลขนาดใหญ่ในงานต้นฉบับอาจไม่มีอยู่จริง หรือมีขนาดเล็กเกินกว่าที่การศึกษากลุ่มตัวอย่างเล็กในยุคแรกจะตรวจจับได้อย่างเชื่อถือได้ ข้ออ้างวิทยาศาสตร์ยอดนิยมที่พูดซ้ำมากพอ ย่อมเริ่มฟังดูเหมือนเรื่องที่ยุติไปแล้ว กรณีนี้ไม่ใช่ และการแก้ไขก็ถูกบันทึกไว้เป็นสาธารณะ

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.

ต้นทุนทางสรีรวิทยาของการขาดการเชื่อมโยงเป็นข้อค้นพบที่กว้างกว่าและถูกทำซ้ำ ยืนยันหนักแน่นกว่าฮอร์โมนเดี่ยวหรือเส้นประสาทเดี่ยวมาก ในปี 2015 Julianne Holt-Lunstad และคณะตีพิมพ์การวิเคราะห์ห่อหุ้มใน *Perspectives on Psychological Science* รวบรวมข้อมูลจากการค้นวรรณกรรมตั้งแต่เดือนมกราคม 1980 ถึงกุมภาพันธ์ 2014 ครอบคลุมผู้เข้าร่วมกว่า 3.4 ล้านคนจากการศึกษาที่ควบคุมตัวแปรจนแล้ว พวกเขาคำนวณอัตราส่วนออดส์เฉลี่ยถ่วงน้ำหนักของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ เทียบกับ สามสถานะที่เกี่ยวข้องกันแต่ไม่ใช่สิ่งเดียวกัน คือการแยกตัวจากสังคม (odds ratio 1.29 หรือความเสี่ยงเสียชีวิตเพิ่ม 29 เปอร์เซ็นต์) ความรู้สึกเหงา (1.26 หรือเพิ่ม 26 เปอร์เซ็นต์) และการอยู่คนเดียว (1.32 หรือเพิ่ม 32 เปอร์เซ็นต์) ผลเหล่านี้คงเส้นคงวาไม่ว่าจะแยกตามเพศ ระยะเวลาติดตาม หรือภูมิภาคของโลก ที่ควรสังเกตคือมาตรวัดเชิง กว้างของการแยกตัว กับความรู้สึกเหงาเชิงอัตวิสัย ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแง่ พลังทำนาย ความรู้สึกโดดเดี่ยวทำนายความเสี่ยงเสียชีวิตได้ดีพอๆ กับข้อเท็จจริงที่วัดได้ ว่ามีปฏิสัมพันธ์ทางสังคมน้อย ผลยิ่งมากขึ้นในคนอายุต่ำกว่า 65 ปี ข้อค้นพบนี้ไม่มีข้อ

โต้แย้ง งานหลังจากนั้น รวมถึงการวิเคราะห์ห่อภิมานปี 2023 เรื่องความเหงากับการเสียชีวิตในผู้สูงอายุ ได้ข้อสรุปไปทางเดียวกัน สิ่งที่ยังเปิดอยู่จริงคือกลไก ความโดดเดี่ยวแทรกเข้าได้ผิวหนังได้อย่างไรกันแน่

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 เป็นเพียงบางส่วนและยังอยู่ระหว่างการทดสอบ มาจาก John Cacioppo แห่ง University of Chicago และคณะผู้ร่วมวิจัย ในชุดการศึกษาชุดหนึ่ง งานหนึ่งทำกับ นักศึกษาปริญญาตรี 89 คน อีกงานทำกับผู้สูงอายุ 25 คน พวกเขาวัดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ คอร์ติซอลในน้ำลาย (ฮอร์โมนที่สูงขึ้นเมื่อเครียด) คุณภาพการนอน และพฤติกรรมสุขภาพ แล้วดูว่าอะไรจะตามความเหงา กลไกที่เป็นไปได้สองอย่าง โดดเด่นขึ้นมาว่าหนักแน่นที่สุด คือการกระตุ้นระบบหัวใจและหลอดเลือด กับการนอนที่ถูกรบกวน ทั้งคู่ทำหน้าที่เป็นวิถีที่นักวิจัยเรียกว่า "ก่อนโรค" (predisease) คือความเสียหายทางสรีรวิทยาในระยะต้นที่มีแนวโน้มสมเหตุสมผลว่าจะสะสมจนกลายเป็นความเจ็บป่วยเมื่อเวลาผ่านไป แยกออกไปอีกส่วน รายงานของ University of Chicago ว่าด้วยงานชุดนี้ระบุว่า การรับรู้ว่าตนถูกแยกจากสังคมเพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิตก่อนวัยอันควรในผู้สูงอายุได้ถึงสิบสี่เปอร์เซ็นต์ สิ่ง que การออกแบบแบบตัดขวางของการศึกษาเหล่านี้สรุปไม่ได้คือทิศทางของเหตุและผล ความเหงาก่อความผิดปกติของหัวใจ หลอดเลือด และการนอน หรือคนที่มีลักษณะทางสรีรวิทยาและพฤติกรรมเหล่านั้นอยู่ก่อนแล้วต่างหากที่มีแนวโน้มจะกลายเป็นคนเหงาตั้งแต่นั้น คำถามนี้ยังเปิดอยู่ในวงวิชาการ งานวิจัยชุดนี้ชุดเดียวคลี่คลายมันไม่ได้

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.

เส้นสายเหล่านี้เมื่อประกอบกันบอกเรื่องเจาะจงเรื่องหนึ่งว่าความรู้สึกเกิดขึ้นที่ไหนจริงๆ ไม่ใช่แค่ในเนื้อเยื่อคอร์เท็กซ์ที่ประมวลผลภาพและภาษา แต่อยู่ในลำไส้ที่ผลิตเซโรโทนินของตัวเองไว้ใช้เพื่อจุดประสงค์ของตัวเอง อยู่ในเส้นประสาทที่ถูกสร้างมาเพื่อนำสภาวะของร่างกายขึ้นข้างบนเป็นหลัก มากกว่าจะนำคำสั่งลงล่าง อยู่ในระบบหัวใจ หลอดเลือด และการนอน ที่ขยับอย่างวัดได้ภายใต้คำแนะนำของสรีรวิทยาของการขาดการเชื่อมโยงฮอร์โมนตัวเดียวที่เคยถูกทำการตลาดว่าเป็นชีววิทยาของความไวใจ กลายเป็นผลที่เล็กกว่าและไม่แน่นอนกว่าที่ฉายาของมันบอกไว้มาก ตัวตนที่รู้สึกไม่ได้นั่งอยู่จุดเดียวแล้วออกคำสั่งไปข้างนอก มันถูกประกอบขึ้นอย่างต่อเนื่องจากสัญญาณที่มาจากหลายจุดพร้อมกัน ส่วนใหญ่ไม่เคยไปถึงการรับรู้ของจิตสำนึก และทั้งหมดนั้น เท่าที่หลักฐานปัจจุบันบอกได้ เป็นเรื่องจริง

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 ยืนยันว่าความผิดปกติของสัญญาณนำเข้าของเวกัส หรือการส่งสัญญาณเซโรโทนิน ระหว่างลำไส้กับสมอง ขับเคลื่อนภาวะทางอารมณ์ทางคลินิกในมนุษย์โดยตรงและ เชื่อถือได้ เลื่อนหลักฐานที่ตอนนี้ยังเป็น "หลักฐานสะสม ขั้นต้น" ขึ้นเป็นสถานะเชิงเหตุที่ ยุติแล้ว และในเวลาเดียวกัน การแบ่งช่องทางสรีรวิทยาของเซโรโทนิน (การที่มันข้าม แนวกันเลือด-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.

ผู้ป่วยสองคนเข้าเกณฑ์วินิจฉัยโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ (major depressive disorder) ชุดเดียวกันทุกข้อ แต่ภาพสมองของทั้งคู่ไม่ตรงกัน ทั้งสองเดินเข้าคลินิกคนละแห่งบนคนละทวีป มีอารมณ์หดหู่เกือบตลอดวัน หมดความสนใจในสิ่งที่เคยชอบ นอนและกินเปลี่ยนไป สมาธิเสีย ต่อเนื่องอย่างน้อยสองสัปดาห์เหมือนกัน หมอเขียนคำวินิจฉัยเดียวกันลงเวชระเบียนด้วยถ้อยคำเดียวกัน พอถ่ายภาพสมอง ประสาทชีววิทยา เบื้องหลังกลับคนละอย่าง นี่ไม่ใช่เรื่องสมมติ เป็นข้อค้นพบที่บันทึกและตีพิมพ์ไว้แล้ว และเป็นข้อเท็จจริงตั้งต้นของบทนี้ ฉลากวินิจฉัยใบเดียวถูกใช้เรียกสิ่งนี้อาจเป็นภาวะทางชีวภาพหลายภาวะ

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* พบ ประเภทย่อยทางประสาทกายวิภาคที่คงตัวหลายแบบซ่อนอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้าที่มี อาการทางคลินิกเหมือนกันทุกข้อ เครื่องมือคือการจัดกลุ่มด้วยภาพ (imaging-driven clustering) วิธีทางสถิติที่จัดกลุ่มผู้ป่วยตามความคล้ายของภาพสแกนสมอง ไม่ใช่ตาม อาการ งานที่ตามมา ตีพิมพ์ใน *Biological Psychiatry* ระหว่างปี 2024 ถึง 2025 ขยาย ภาพนี้ต่อ ประเภทย่อยที่คงตัวสองแบบมีความสามารถทางพุทธิปัญญาต่างกันอย่างมีนัย สำคัญ ทั้งที่รายงานอาการบนแบบประเมินมาตรฐานเหมือนกันเป๊ะ คำวินิจฉัยเดียวกัน ได้มาด้วยวิธีเดียวกัน อาจตั้งอยู่บนสมองที่ต่างกันอย่างวัดได้ ไม่มีใครในวงวิชาการนี้ โต้แย้งว่าความหลากหลายนี้มีอยู่จริง สิ่งที่ยังไม่มีข้อสรุป และวรรณกรรมต้นทางเองก็ ระบุว่า "ยังไม่ชัดเจนเป็นส่วนใหญ่" คือจะแบ่งความแปรปรวนที่ยุงเหยิงและซ้อนทับกันนี้ ออกเป็นหมวดหมู่ที่คงตัวและทำซ้ำได้อย่างไร ให้แพทย์ชี้ได้ว่าคนตรงหน้าเป็นประเภทย่อยทางชีวภาพแบบใด

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.

ข้อเท็จจริงข้อเดียวนี้อธิบายได้มาก ลำพังตัวมันเองก็เป็นเหตุผลส่วนใหญ่แล้วว่าทำไมงานวิจัยจิตเวชศาสตร์ชีวภาพตลอดหลายทศวรรษจึงให้ผลที่ขัดแย้งกันเองและทำซ้ำได้ยาก แบบทดสอบที่ใช้ได้ดีกับภาวะซึมเศร้าประเภทย่อยหนึ่ง จะดูอ่อนแรงหรือเต็มไปด้วยสัญญาณรบกวนเมื่อนำไปใช้กับกลุ่มตัวอย่างผสมที่มีประเภทย่อยอื่นปนอยู่ด้วย ประเภทย่อยที่มันไม่เคยถูกออกแบบมาให้จับ ฉลากมีคำเดียว ภาวะที่อยู่ข้างใต้อาจไม่ได้มีอย่างเดียว

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) ใดที่ผ่านการพิสูจน์ความถูกต้องจนวินิจฉัยโรคซึมเศร้าแบบแม่นยำได้ หรือชี้ได้อย่างน่าเชื่อถือว่าผู้ป่วยคนหนึ่งควรเริ่มการรักษาแบบใดก่อน นี่ไม่ใช่ความหลงลืม และไม่ใช่วิทยาขาดทุนวิจัย โครงการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เป็นอิสระจากกันหลายโครงการ ทั้งที่มองหาตัวบ่งชี้การอักเสบ ตัวบ่งชี้เมแทบอลิซึม ตัวบ่งชี้ทางประสาทต่อมไร้ท่อ ไปจนถึงชุดข้อมูลมัลติโอมิกส์ (multiomic panels) ที่กวาดสัญญาณทางชีวภาพหลายอย่างพร้อมกัน ดำเนินมาตั้งแต่ปี 2023 ถึง 2025 โดยไม่มีโครงการใดได้ตัวบ่งชี้หรือชุดตัวบ่งชี้ที่ใช้ได้ทั่วไปกับประชากรผู้ป่วยซึมเศร้าทั้งหมด สัญญาณที่มีศักยภาพนั้น มีอยู่จริงสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่มย่อย แต่สัญญาณที่บ่งชี้กลุ่มย่อยไม่ใช่แบบทดสอบวินิจฉัยทั้งโรค วรรณกรรมปริทัศน์ระบุตรงๆ ว่าความหลากหลายที่กล่าวไปข้างต้นคือเหตุผลที่ยังไม่มีแบบทดสอบใดไปถึงการใช้งานทางคลินิก สร้างแบบทดสอบให้เข้ากับประเภทย่อยทางชีวภาพหนึ่ง มันก็พลาดประเภทย่อยอื่นที่ซ่อนอยู่ใต้ฉลากวินิจฉัยเดียวกันไปเฉยๆ

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.

การอักเสบเป็นตัวอย่างที่ชัดที่สุดของรูปแบบนี้ เพราะช่วงหนึ่งมันดูเหมือนลายเซ็นทางชีวภาพหนึ่งเดียวที่รวมทุกอย่างไว้ได้ ตรงกับที่งานวิจัยภาวะซึมเศร้าตามหามานาน การวิเคราะห์ห่อภิมาณปี 2019 ของ Osimo, Pillinger, Rodriguez, Khandaker, Pariante และ Howes ตีพิมพ์ใน *Psychological Medicine* รวมงานวิจัย 30 ฉบับที่วัดค่า C-reactive protein หรือ CRP ตัวบ่งชี้มาตรฐานในเลือดของการอักเสบทั่วร่างกาย ตับผลิตมันขึ้นเพื่อตอบสนองต่อความเสียหายของเนื้อเยื่อหรือการติดเชื้อ เมื่อใช้เกณฑ์ CRP สูงกว่า 3 มิลลิกรัมต่อลิตร ระดับที่ American Heart Association จัดว่าเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยซึมเศร้าร้อยละ 27 มีค่าถึงเกณฑ์นั้น นับเป็นการอักเสบระดับต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก เมื่อหย่อนเกณฑ์ลงมาที่ CRP สูงกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ตัวเลขขึ้นเป็นร้อยละ 58 ที่มีระดับสูงขึ้นไม่มากนัก

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 อ่านให้ถูก มันบอกอะไรที่แคบกว่าและใช้ได้จริงกว่า มีเพียงราวหนึ่งในสี่ถึงเกินครึ่งเล็กน้อยของผู้ป่วยซึมเศร้าที่แสดงการอักเสบสูงขึ้น ขึ้นอยู่กับว่าขีดเส้นไว้ตรงไหน แปลว่าการอักเสบเป็นตัวบ่งชี้จริงของภาวะซึมเศร้าบางส่วน ไม่ใช่กลไกที่อธิบายโรคทั้งโรค บทวิจารณ์ปี 2025 ใน American Journal of Psychiatry เรียกสิ่งนี้ว่า "ชนิดย่อยที่มีการอักเสบ" ของภาวะซึมเศร้า ไม่ใช่พยาธิสรีรวิทยาแกนกลางที่ทุกคนซึ่งได้รับการวินิจฉัยมีร่วมกัน ข้อถกเถียงที่ยังเปิดอยู่คือ ในผู้ป่วยที่แสดงการอักเสบ มันเป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้า เป็นผลตามมา หรือเป็นเพียงตัวบ่งชี้ที่บังเอิญเดินทางไปพร้อมกับประเภทย่อยทางชีวภาพแบบหนึ่งโดยไม่ก่อให้เกิดอะไรโดยตรง ตัวเลขร้อยละ 27 และ 58 ไม่มีใครโต้แย้ง ความหมายของมันต่างหากที่ยังถกกันอยู่

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.

การแก้ไขความเข้าใจที่เด็ดขาดที่สุดในบทนี้อยู่ที่พันธุศาสตร์ และควรเล่าให้ครบ เพราะงานวิจัยที่ให้ข้อสรุปนั้นถูกออกแบบมาตั้งแต่ต้นให้หลบคำตอบของตัวเองไม่ได้

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.

ราวสองทศวรรษที่งานวิจัยพันธุศาสตร์ของภาวะซึมเศร้าทุ่มไปที่รายชื่อสั้นๆ ของ "ยีนต้องสงสัย" (candidate genes) ยีนที่ถูกเลือกไว้ล่วงหน้าจากบทบาททางชีวภาพที่รู้จักกันดี ว่าจะน่าจะเป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้าได้ ยีนต้องสงสัยที่ถูกศึกษามากที่สุดในอดีต 18 ตัว รวมถึง SLC6A4 (หรือชื่อพหุสัญญาณ 5-HTTLPR เกี่ยวข้องกับการขนส่งเซโรโทนิน) BDNF (เกี่ยวข้องกับการเติบโตและความยืดหยุ่นของเซลล์ประสาท) และ COMT (เกี่ยวข้องกับการสลายสารสื่อประสาท) ต่างสะสมงานวิจัยขนาดเล็กไว้คนละกองบางชิ้นรายงานผลที่มีนัยสำคัญ 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 ที่ออกแบบมายุติคำถามนี้ ด้วยกลุ่มตัวอย่างใหญ่พอจนผลกระทบที่แท้จริง หากมีอยู่ ซ่อนตัวไม่ได้ พวกเขารวบรวมข้อมูลจาก UK Biobank (สูงสุด 177,950 คนที่ไม่มีสายเลือดเกี่ยวข้องกัน) เข้ากับข้อมูลการศึกษาความสัมพันธ์ทั่วจีโนมของ Psychiatric Genomics Consortium (443,264 คน) รวมเป็น 621,214 คน แล้วทดสอบยีนต้องสงสัยทั้ง 18 ตัว ตำแหน่งพหุสัณฐานเด่น 16 ตำแหน่งผ่านตัวชี้วัดผลลัพธ์ของภาวะซึมเศร้า 8 แบบ และปัจจัยปรับเปลี่ยนทางสิ่งแวดล้อม 5 ปัจจัย รวมถึงปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนกับสิ่งแวดล้อม อันเป็นข้อกล่าวอ้างเฉพาะที่ว่าผลของยีนต่อความเสี่ยงภาวะซึมเศร้าขึ้นอยู่กับ การเผชิญความเครียด การออกแบบทั้งหมดถูกลงทะเบียนล่วงหน้าไว้ที่ Open Science Framework ก่อนวิเคราะห์ข้อมูล นักวิจัยจึงผูกมัดตัวเองต่อสาธารณะกับวิธีการและแผนการวิเคราะห์ ก่อนจะเห็นว่าวิธีการเหล่านั้นให้คำตอบแบบใด ปิดช่องปรับวิธีการที่หลังอย่างเจี๊ยบๆ ให้ได้ผลลัพธ์ที่ถูกต้อง

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 มียืนเดียวคือ DRD2 ที่แสดงผลอย่างมีนัยสำคัญในชุดข้อมูลหนึ่งจากสองชุด และผลนั้นก็ทำซ้ำในอีกชุดไม่ได้ ข้อกล่าวอ้างที่โด่งดังและเจาะจงว่ายีน 5-HTTLPR มีปฏิสัมพันธ์กับเหตุการณ์ชีวิตที่กดดันจนทำนายภาวะซึมเศร้าได้ อันเป็นข้อค้นพบของ Caspi และคณะที่เคยเป็นหลักยึดของงานวิจัยด้านปฏิสัมพันธ์ยีน-สิ่งแวดล้อมในจิตเวชศาสตร์ส่วนใหญ่ ก็ทำซ้ำไม่ได้เช่นกัน ในการวิเคราะห์อภิมานที่ลงทะเบียนล่วงหน้าแยกต่างหากซึ่งครอบคลุมคน 38,802 คน และถูกอ้างไว้ในงานวิจัยฉบับเดียวกันนี้ ที่สำคัญคือการวิเคราะห์อำนาจทางสถิติแสดงว่างานของ Border และคณะมีอำนาจเกินร้อยละ 99.99 ในการตรวจจับผลกระทบขนาดเท่ากับที่งานวิจัยยืนต้องสงสัยดั้งเดิมเคยรายงาน งานที่มีอำนาจสูงขนาดนั้นแล้วไม่พบอะไรเลย ไม่ใช่ผลว่างเปล่าที่คลุมเครือเป็นหลักฐานหนักแน่นว่าผลกระทบที่เคยรายงานไว้แต่แรกไม่เคยมีอยู่จริง

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-สิ่งแวดล้อมแบบดั้งเดิมสำหรับภาวะซึมเศร้า ผู้เขียนระบุว่าข้อเสนอนี้สอดคล้องกับแนวทางของ Genomics Workgroup ของ National Institute of Mental Health เอง ผู้สนับสนุนงานวิจัยยืนต้องสงสัยในยุคก่อน ที่ถูกอ้างถึงในงานวิจัยฉบับนี้ เคยโต้แย้งว่าความล้มเหลวในการทำซ้ำก่อนหน้านี้สะท้อนปัญหาของวิธีวัดภาวะซึมเศร้าหรือวิธีนิยามความเครียดจากสิ่งแวดล้อม ไม่ใช่หลักฐานว่าข้อค้นพบดั้งเดิมเป็นผลบวกหลง การออกแบบงานวิจัยชิ้นนี้ที่ครอบคลุมตัวชี้วัดผลลัพธ์ 8 แบบและปัจจัยปรับเปลี่ยนทางสิ่งแวดล้อม 5 ปัจจัยในขนาดมหึมา ถูกสร้างขึ้นมาเพื่อตัดข้อแก้ตัวนั้นทิ้งโดยเฉพาะ

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) ที่เข้ามาแทนงานวิจัยที่ต้องสงสัย วาดภาพที่ต่างออกไปและถ่อมตัวกว่าเดิมมาก ว่าความเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าถูกเข้ารหัสไว้อย่างไรจริงๆ การศึกษาแยกต่างหากในปี 2018 ของ Wray และคณะ ทำงานร่วมกับ Major Depressive Disorder Working Group ของ Psychiatric Genomics Consortium ตรวจผู้ป่วยซึมเศร้า 135,458 ราย เทียบกลุ่มควบคุม 344,901 ราย ตัวแปรพันธุกรรมร่วมที่แข็งแกร่งที่สุดตัวเดียวคือ rs12552 มีอัตราส่วนออดส์เพียง 1.044 เป็นผลระดับบุคคลที่แทบตรวจจับไม่ได้ ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างราว 34,100 คนจึงจะตรวจพบที่อำนาจทางสถิติมาตรฐาน (ร้อยละ 80) ทั้งที่นัยสำคัญทางสถิติเบื้องต้นสูงสุดชั่ว ($p = 6.07 \times 10^{-19}$ หมายความว่ารูปแบบนี้แทบไม่ใช่เรื่องบังเอิญแน่นอน แม้ขนาดผลกระทบเองจะยังเล็กน้อย) ความสามารถในการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของภาวะซึมเศร้า ประเมินจากการศึกษาฝาแฝดไว้ที่ราวร้อยละ 37 นั้นเป็นเรื่องจริง เพียงแต่มันกระจายอยู่ทั่วตัวแปรพันธุกรรมจำนวนมากที่แต่ละตัวมีผลเล็กน้อยจนแทบไม่มีความหมาย ไม่ได้กระจุก

อยู่ใน "ยีนซิมเสร์รา" ไม่กี่ตัว ข้อนี้อธิบายตรงๆ ว่าทำไมงานวิจัยยีนต้องสงสัยรุ่นเก่า ที่มีขนาดกลุ่มตัวอย่างมีฐานเพียง 345 คนตามการทบทวนวรรณกรรมที่ครอบคลุมปี 2000 ถึง 2009 จึงไม่มีกำลังทางสถิติพอจะจับผลเล็กขนาดนี้ และกลับผลิตผลบวกลงออกมาในอัตราที่สูงมาก ร้อยละ 96 ของข้อค้นพบยีนต้องสงสัยขึ้นใหม่ในการทบทวนนั้น มีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับความพยายามทำซ้ำที่สำเร็จเพียงร้อยละ 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 เป็นเรื่องของสาขาวิชาหนึ่งที่แก้ไขตัวเองต่อหน้าสาธารณะ ด้วยการลงทะเบียนล่วงหน้า กลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ และการวิเคราะห์ซ้ำอย่างซื่อตรง นี่คือน้ำตาของวิทยาศาสตร์ที่ทำงานได้จริงเมื่อมองจากข้างใน ยิ่งเหยียดกว่าเรื่องเล่าความไม่สมดุลของสารเคมีที่เรียบริยสวงามมาตลอด และแม่นยำกว่าเพราะความยุ่งเหยิงนั่นเอง สิ่งที่ขาดไปไม่ใช่หลักฐาน แต่คือกลไกเดียวที่อธิบายได้ทั้งหมด เพราะบางทีกลไกเดียวนั้นอาจไม่มีอยู่ ฉลากวินิจฉัยหนึ่งเดียว ชีวิตวิทยาลาหลายแบบ ไม่มียีนใดทำนายมันได้ ไม่มีการตรวจเลือดใดจับมันได้ ลายเซ็นการอักเสบใช้ได้กับผู้ป่วยบางส่วน ไม่ใช่ส่วนใหญ่ ดินแดนที่ยังไม่มีแผนที่ผืนนี้ไม่ใช่ช่องว่างที่รองานวิจัยอีกชั้นมาเติม บางทีมันอาจเป็นรูปทรงที่แท้จริงของสิ่งนี้เอง

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 ที่วินิจฉัยภาวะซึมเศร้าแบบแม่นยำได้ หรือทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างน่าเชื่อถือทั่วทั้งประชากรผู้ป่วยซึมเศร้า ไม่ใช่เพียงในประเภทย่อยแบบใดแบบหนึ่งที่กำหนดโดยภาพถ่ายหรือชีววิทยา

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.

ผู้เข้าร่วมร้อยละ 70 เข้าสู่ภาวะทุเลาทางคลินิกภายในหกเดือน นั่นคือผลจากการศึกษาระยะยาวชิ้นหนึ่งที่ติดตามภาวะซึมเศร้าตามธรรมชาติของนั่นเอง เมื่อครบสิบห้าเดือน เหลือเพียงร้อยละ 6 ที่ยังไม่ทุเลา ระยะเวลามัธยฐานสู่การฟื้นตัวยับไปมาตามนิยามระยะเวลาทุเลาสี่แบบที่นักวิจัยเลือกใช้ — ต้องปลอดอาการต่อเนื่องสอง สี่ หก หรือสิบสองเดือนจึงนับว่าฟื้นตัว — ได้ค่าตั้งแต่ 3.0 ถึง 12.0 เดือน นี่คือข้อเท็จจริงข้อแรกที่บทส่งท้ายนี้ต้องยึดไว้ และต้องยึดอย่างระมัดระวัง เพราะมันจริง 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.

ในผู้ป่วยที่ต้องนอนโรงพยาบาล เส้นทางขรุขระกว่านั้นมาก การติดตามผลอีกขึ้นเป็นเวลาสามปีในกลุ่มนี้ — อาการหนักกว่ากลุ่มตัวอย่างในชุมชนที่อยู่เบื้องหลังตัวเลขข้างต้น — พบว่าร้อยละ 36 คงภาวะทุเลาไว้ได้ตลอดการติดตามผล ร้อยละ 12 ไม่เคยทุเลาเลย และร้อยละ 52 มีอาการขึ้นๆ ลงๆ สลับกันตลอดสามปี ตัวเลขทั้งสองชุดถูกต้องทั้งคู่ เพียงแต่บรรยายประชากรคนละกลุ่ม อาการซึมเศร้าระดับไม่รุนแรงที่รักษาแบบผู้ป่วยนอก กับอาการรุนแรงที่ต้องนอนโรงพยาบาล ไม่ใช่เหตุการณ์ทางสถิติเดียวกัน หยิบตัวเลขเดียวไปใช้ราวกับใช้ได้กับทั้งสองกรณีเท่าๆ กัน คือบิดเบือนหลักฐานไปในทางที่ปลอบใจอย่างผิดๆ ประโยคที่ซื้อตรงคือ แนวทางตามปกติของภาวะซึมเศร้า โดยเฉพาะนอกโรงพยาบาล คือเกิดเป็นช่วงๆ และคนส่วนใหญ่ในที่สุดจะทุเลาลง แต่ความรุนแรงและบริบทการรักษาเปลี่ยนโอกาสนี้ไปมาก ไม่มีตัวเลขเปอร์เซ็นต์ใดตัวเดียวครอบคลุมทุกคนที่ได้รับการวินิจฉัยนี้

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.

ทุเลาแล้วก็ไม่ได้แปลว่าถาวร และข้อมูลเรื่องสิ่งที่ตามมาก็ควรได้น้ำหนักเท่ากัน ในกลุ่มศึกษาหนึ่ง ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะทุเลากลับมีอาการซ้ำภายในสัปดาห์เดือน และการกลับเป็นซ้ำทุกรายเกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรกทั้งสิ้น ความเสี่ยงจึงกระจุกอยู่ช่วงต้น ไม่ได้เกลี่ยเท่าๆ กันตลอดเวลา วรรณกรรมอื่นรายงานอัตรากลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 50 ภายในสองปีหลังทุเลา นอกจากนี้ ความเสี่ยงยังเพิ่มขึ้นตามจำนวนครั้งที่เคยเป็นมาก่อน ครั้งแรกมีโอกาสกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าครั้งที่สามหรือสี่ รูปแบบเป็นช่วงๆ ของภาวะซึมเศร้าจึงไม่ใช่ "รักษาครั้งเดียวหายขาดตลอดไป" สำหรับคนจำนวนไม่น้อยที่เคยประสบมัน มันใกล้กับสภาวะที่มาเยือน มักจากไป และสำหรับบางคนก็ย้อนกลับ จังหวะและโอกาสของการย้อนกลับขึ้นอยู่กับประวัติของแต่ละคน 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.

ตัวเลขที่ชัดที่สุดว่าการลองยาขนานแรกให้ผลอะไรจริงๆ มาจาก STAR*D การทดลองประสิทธิผลในโลกจริงที่ใหญ่ที่สุดเท่าที่เคยทำมาสำหรับการรักษาภาวะซึมเศร้า ได้รับทุนจาก National Institute of Mental Health และตีพิมพ์ครั้งแรกโดย Trivedi และคณะ ในปี 2006 ในขั้นตอนที่ 1 ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ citalopram มีรายงานภาวะทุเลาอยู่ที่ร้อยละ 36.8 ผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษามาก่อน (คือผู้ที่อยู่ในช่วงซึมเศร้าครั้งแรกและไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อน) ทุเลาที่ร้อยละ 43 ส่วนผู้ที่มีประวัติการรักษามาแล้วทุเลาที่ร้อยละ 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.

ตัวเลขดั้งเดิมนั้นเองถูกตรวจสอบใหม่ การวิเคราะห์ซ้ำระหว่างปี 2023 ถึง 2025 ตีพิมพ์ใน BMJ ใช้แนวทาง Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT) — วิธีประกอบผลการทดลองขึ้นใหม่โดยยึดเกณฑ์โปรโตคอลดั้งเดิมที่ลงทะเบียนไว้ล่วงหน้าอย่างเคร่งครัด เพื่อแก้ความคลาดเคลื่อนจากการนิยามผลลัพธ์ใหม่ในภายหลัง — พบอัตราทุเลาขึ้นแรกที่เข้มงวดกว่าอยู่ที่ร้อยละ 35.0 ใกล้เคียงแต่ต่ำกว่าตัวเลขที่รายงานไว้แต่แรกอย่างวัดได้ นี่ไม่ใช่เชิงอรรถเล็กๆ น้อยๆ แต่เป็นกรณีที่บันทึกไว้ว่าการทดลองที่ทรงอิทธิพลที่สุดชิ้นหนึ่งในประวัติศาสตร์จิตเวชศาสตร์ ถูกโต้แย้งตัวเลขหลักของตัวเอง และถูกปรับลดลงบางส่วนโดยการวิเคราะห์ซ้ำที่เป็นอิสระ ซึ่งใช้กฎเกณฑ์ที่การทดลองนั้นลงทะเบียนไว้ล่วงหน้าเอง การแก้ไขนี้สมควรอยู่ในบันทึกด้วยเหตุผลเดียวกับการทำซ้ำเรื่องออกซิโทซินและการล่มสลายของยีนต้องสงสัยสมควรอยู่ในหนังสือเล่มนี้ ตัวเลขที่ถูกพูดซ้ำบ่อยพอจะเริ่มฟังดูหนักแน่นกว่าหลักฐานที่รองรับมัน วินัยของการย้อนกลับไปหาโปรโตคอลดั้งเดิมต่างหากที่รักษาความเชื่อตรงของตัวเลขไว้

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.

อ่านตรงไปตรงมา ผู้ป่วยราวหนึ่งในสามทุเลาลงด้วยยาขนานแรกที่ลอง สูงพอจะเป็นผลจริงที่มีความหมายทางคลินิก ไม่ใช่ภาพลวงตาขนาดเท่ายาหลอก และต่ำพอที่คนส่วนใหญ่ยังต้องไปต่อขั้นที่สอง เปลี่ยนยา หรือเปลี่ยนแนวทางทั้งหมด STAR*D ไม่เคยเป็นงานวิจัยที่ค้นพบ "วิธีการรักษา" ภาวะซึมเศร้า มันเป็นงานวิจัยที่พบเชิงประจักษ์ในระดับใหญ่ว่าไม่มีการรักษาขั้นแรกวิธีใดวิธีหนึ่งได้ผลกับคนส่วนใหญ่ นั่นเองเป็นหลักฐานหนุนทุกอย่างที่บทที่สิบเอ็ดวางไว้เรื่องความหลากหลายทางชีวภาพ ความผิดปกติที่มีสาเหตุเดียวควรมีการรักษาวิธีเดียวที่ให้อัตราตอบสนองสูง ภาวะนี้ไม่เป็นเช่นนั้น

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.

ควรเอ่ยให้ชัดว่าข้อกล่าวอ้างใดในหนังสือเล่มนี้ยืนบนพื้นที่ยุติแล้ว และข้อใดยังเป็นสมมติฐานที่มีชีวิตอยู่ ทั้งสองอย่างวางเคียงกันมาตลอดหลายบทหลัง และความต่างระหว่างมันคือประเด็นทั้งหมด

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.

ยืนยันแล้ว ในความหมายว่าทำซ้ำได้ในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่เป็นอิสระจากกัน ข้อแรก ภาวะซึมเศร้าถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้จริง การศึกษาฝาแฝดวางตัวเลขไว้ใกล้ร้อยละ 37 แต่ความสามารถถ่ายทอดนั้นกระจายอยู่ทั่วตัวแปรพันธุกรรมจำนวนมากที่แต่ละตัวมีผลจั่วเดียว ไม่กระจุกในยีนก่อเหตุไม่กี่ตัว ยืนยันต้องสงสัยที่ถูกศึกษามากที่สุดในประวัติศาสตร์ 18 ตัว ไม่แสดงผลโดยตรงหรือผลจากปฏิสัมพันธ์ยีน-สิ่งแวดล้อมที่เชื่อถือได้เลย เมื่อทดสอบในกลุ่มตัวอย่าง 621,214 คน ที่มีอำนาจทางสถิติเกินร้อยละ 99.99 ในการจับขนาดผลที่เคยกล่าวอ้างไว้แต่แรก ยืนยันแล้ว การแยกตัวจากสังคม ความเหงา และการอยู่คนเดียว ต่างเพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิตจากทุกสาเหตุอย่างเป็นอิสระต่อกัน ที่ร้อยละ 29, 26 และ 32 ตามลำดับ และคงเส้นคงวาไม่ว่าแยกตามเพศ ภูมิศาสตร์ หรือระยะเวลาติดตามผล ในกลุ่มตัวอย่างรวมกว่า 3.4 ล้านคน ยืนยันแล้ว ภาวะซึมเศร้าสัมพันธ์กับลายเส้นการอักเสบที่วัดได้แต่ไม่เกิดกับทุกคน พบในผู้ป่วยราวหนึ่งในสี่ถึงเกินครึ่งเล็กน้อย ขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้ ไม่ใช่ทุกคน ยืนยันแล้ว สำหรับคนส่วนใหญ่ โดยเฉพาะนอกโรงพยาบาล อาการซึมเศร้าหนึ่งช่วงมีระยะเวลาจำกัด มักทุเลาภายในไม่กี่เดือน ไม่

ได้ยึดไปไม่สิ้นสุด ขณะที่การกลับเป็นซ้ำยังเป็นความเสี่ยงจริงและกระจุกตัว สำหรับคนจำนวนไม่น้อยในกลุ่มที่ทุเลาแล้ว

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."

ยังเป็นสมมติฐาน และวรรณกรรมที่สร้างมันขึ้นก็ระบุไว้ตรงๆ ว่าเป็นเช่นนั้น ข้อแรก การส่งสัญญาณของเส้นใยนำเข้าสู่ของเวกัส คือร้อยละ 80 ของเส้นใยประสาทเวกัสที่นำข้อมูลจากร่างกายเข้าสู่สมอง มีบทบาทเป็นสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์ในมนุษย์ ไม่ใช่แค่สัมพันธ์กับมันเฉยๆ ข้อสอง การอักเสบเป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยที่แสดงอาการนี้ ไม่ใช่ผลที่ตามมา และไม่ใช่ตัวบ่งชี้ที่เกิดร่วมโดยบังเอิญของประเภทย่อยทางชีวภาพอีกแบบหนึ่ง ข้อสาม ออกซิโทซินทำหน้าที่เป็นตัวขับเคลื่อนความไว้วางใจและความผูกพันในมนุษย์อย่างมีความหมายจริง ในขนาดยาและวิธีให้ยาที่เคยทดสอบ ข้อกล่าวอ้างนี้การทำซ้ำอย่างเป็นอิสระสองครั้งที่มีอำนาจทางสถิติเพียงพอไม่สามารถสนับสนุนได้ ข้อสี่ ประเภทย่อยทางประสาทภาพที่กำลังถูกระบุอยู่ภายในหมวดวินิจฉัยเดี่ยวของโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ จะแยกออกเป็นหมวดหมู่ที่คงตัวจนแพทย์นำไปใช้ได้จริง โครงการนี้วรรณกรรมเองยังเรียกในปัจจุบันว่า "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.

จุดยืนที่ซื่อตรงไม่ใช่เรื่องเล่าสองแบบที่แพร่หลายที่สุด ไม่ใช่ว่า "ภาวะซึมเศร้าคือความไม่สมดุลของสารเคมีที่มีสาเหตุทางชีวภาพที่รู้แน่ชัดและวิธีแก้ที่เชื่อถือได้" การล่มสลายของยีนต้องสงสัยและการไม่มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ผ่านการพิสูจน์เลยสักตัว ตัดเรื่องเล่า นั้นทิ้งโดยตรง และไม่ใช่ว่า "ไม่มีใครรู้อะไรเลยและทั้งสาขาวิชา กำลังเดาสุ่ม" ความเชื่อมโยงระหว่างความโดดเดี่ยวกับการเสียชีวิต โครงสร้างพันธุกรรมแบบหลายยีน อัตราทุเลาของ STAR*D และข้อมูลแนวทางเป็นช่วงๆ ล้วนเป็นข้อค้นพบจริง ทำซ้ำได้ วัดเป็นตัวเลขได้ ไม่ใช่การคาดเดา สิ่งที่มีอยู่ในมือคือความสม่ำเสมอระดับประชากร โดยไม่มีการทำนายระดับปัจเจกบุคคล วิทยาศาสตร์ขณะนี้บอกได้ ด้วยตัวเลขจริงรองรับ ว่าโดยเฉลี่ยเกิดอะไรกับคนกลุ่มใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยร่วมกัน แต่ยังบอกไม่ได้ว่าสำหรับคนคนหนึ่งในวันใดวันหนึ่ง เขาแบกประเภทย่อยแบบใด เส้นทางการทุเลาของเขาจะยาวเท่าไร 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.

ช่องว่างระหว่างสิ่งที่จริงสำหรับกลุ่มกับสิ่งที่พูดได้สำหรับคนคนเดียว ไม่ใช่ความน่าอายชั่วคราวที่รอนงานวิจัยขึ้นหน้ามาปิด มันอาจเป็นลักษณะเชิงโครงสร้างของความผิดปกติที่งานวิจัยด้านภาพถ่ายสมองและพันธุศาสตร์ตลอดสิบปีแสดงให้เห็นแล้วว่ามีความซับซ้อนกันอยู่ ไม่ใช่ชีววิทยาเดียว ฉลากเดียวคือ "โรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์" ครอบคลุมภาวะพื้นฐานที่ต่างกันหลายแบบไว้ และวิทยาศาสตร์ปัจจุบันยังแยกมันไม่ออกในผู้ป่วยรายใดรายหนึ่ง นั่นคือประโยคที่แม่นยำที่สุดที่หนังสือเล่มนี้เสนอได้ ว่าทำไมการทำนายจึงยังยาก ทั้งที่สถิติระดับประชากรมันคงดี

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.

สิ่งที่หลักฐานอนุญาตให้พูดได้โดยไม่เกินเลยไปกว่านั้น คือแนวทางตามปกติของภาวะซึมเศร้าหนึ่งช่วง ที่วัดผลและทำซ้ำได้แล้วในกลุ่มตัวอย่างชุมชนซึ่งเป็นพื้นที่ที่ภาวะส่วนใหญ่เกิดขึ้น คือมันจบลง ไม่ใช่ทุกครั้ง ไม่ใช่ตามกำหนดเวลาที่รับประกันได้ ไม่ใช่โดยปราศจากความเสี่ยงจริงที่จะกลับมา ข้อมูลการกลับเป็นซ้ำตัดประโยชน์ที่เรียบร้อยกว่านี้ทิ้งไปหมด แต่ร้อยละ 70 หลุดลงภายในหกเดือน ในหนึ่งในการวิเคราะห์ระยะยาวที่ใหญ่ที่สุดของคำถามนี้ และตัวเลขนั้นมาจากการวัด ไม่ใช่คำสัญญา มันบรรยายสิ่งที่เกิดกับคนกลุ่มใหญ่ที่เคยได้รับการวินิจฉัยเดียวกัน มันไม่ได้บอกอะไรเลยเกี่ยวกับปฏิทินของใครคนหนึ่ง สถิติของกลุ่มกับความเจ็บของมันเป็นปัจเจกบุคคล จริงพร้อมกันทั้งคู่ และหลักฐานไม่ได้เสนอทางยุบสองข้อนี้ให้เหลือหนึ่ง

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 พบว่าภาวะซึมเศร้าแบบเมเจอร์ที่รักษาในชุมชนส่วนใหญ่ไม่ทุเลาลงภายในกรอบเวลาที่รายงานไว้ในที่นี้ ผลนั้นจะพลิกข้อค้นพบระดับประชากรในปัจจุบันที่ว่าภาวะซึมเศร้าส่วนใหญ่มีระยะเวลาจำกัด

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 aice-book on 2026-09-06 from the frozen spec in SPEC.json. 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.”