

ไฟในหัว

ความสิ้นหวังและความหวัง ประกอบขึ้นจากอะไรกันแน่

AICE Library · architecture-of-affect

12 chapters · single-language edition

Every number, name and year in this volume is traceable to a cited source.

01. มายาคติเรื่องเทอร์โมสตัทที่ขำขัน

ในปี 2022 ทีมวิจัยทีมหนึ่งแกะเทอร์โมสตัทตัวนั้นออกดู ว่าสายไฟข้างในมีอยู่จริงหรือไม่ เทอร์โมสตัทเป็นเครื่องจักรง่าย ๆ ชิ้นหนึ่ง มันอ่านค่าอุณหภูมิ เทียบกับค่าที่ตั้งไว้ เปิดหรือปิดบางอย่างเพื่อปิดช่องว่างระหว่างสองค่านั้น หลายทศวรรษที่ผ่านมา คำอธิบายภาวะซึมเศร้าที่คนทั่วไปได้ยินบ่อยที่สุดยืมเครื่องจักรชิ้นนี้มาทั้งชิ้น เรื่องเล่าที่ว่า ที่ไหนสักแห่งในสมอง สารเคมีชื่อ เซโรโตนิน มีระดับต่ำเกินไป เหมือนห้องที่หนาวเกินไป ยาต้านเศร้าเติมมันกลับขึ้นมา เหมือนเตาผิงที่ติดไฟ อุปมานี้สะอาด จำง่าย และเป็นเหตุผลที่คนนับล้านได้ยินจากปากแพทย์หรืออ่านจากเอกสารกำกับยาว่าตนเอง "มีสารเคมีในสมองไม่สมดุล"

ข้ออ้างที่เจาะจงที่สุดของแนวคิดนี้ไม่เคยถูกตอกให้แน่น แม้อุปมานี้จะโด่งดังเพียงใดก็ตาม ข้ออ้างนั้นคือ ผู้ป่วยซึมเศร้ามีเซโรโตนิน หรือมีการทำงานของเซโรโตนิน น้อยกว่าคนที่ไม่ป่วยอย่างวัดได้ แนวคิดนี้มีชื่อเรียกและมีสายตระกูลของมัน ย้อนไปถึงสมมติฐานที่ผูกกับจิตแพทย์ George Coppen แล้วแข่งตัวตลอดห้าสิบปีจนเกือบกลายเป็นสามัญสำนึกของสังคม: เซโรโตนินต่ำ อารมณ์ต่ำ ตัวเซโรโตนินเองเป็นโมเลกุลส่งสัญญาณ เป็นสารเคมีที่เซลล์ประสาทหลั่งออกมาคุยกันข้ามช่องว่างเล็กๆ ระหว่างเซลล์ที่เรียกว่า ซิแนปส์ มันมีบทบาทต่ออารมณ์ การนอนหลับ ความอยากอาหาร และอีกมากในระบบประสาท ส่วนนั้นไม่มีใครเถียง

Joanna Moncrieff ร่วมกับ Ruth Cooper, Tom Stockmann, Simone Amendola, Michael Hengartner และ Mark Horowitz ลงมือตรวจสอบข้ออ้างนั้น พวกเขาไม่ได้ทดลองใหม่ แต่ทำการทบทวนแบบร่ม (umbrella review) คือการศึกษาที่รวบรวมศึกษาอื่นมาไว้ด้วยกัน กวาดหลักฐานก่อนใหญ่ทั้งหมดที่สะสมมาเรื่องเซโรโตนินกับภาวะซึมเศร้า แล้วถามว่าเมื่ออ่านพร้อมกันทั้งหมดแทนที่จะอ่านทีละชิ้น ภาพที่ได้คืออะไร งานชิ้นนี้ตีพิมพ์ในวารสาร Molecular Psychiatry เดือนกรกฎาคม 2022 อิงจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ การวิเคราะห์อภิมาน และการศึกษาชุดข้อมูลขนาดใหญ่รวม 17 ชิ้น สืบค้นถึงเดือนธันวาคม 2020 เป็นเส้นตาย มันครอบคลุมหลักฐาน 5 สายที่แยกจากกัน ได้แก่ เซโรโตนินและสารผลผลิตจากการสลายตัวที่วัดในเลือดและน้ำไขสันหลัง ความหนาแน่นของตัวรับเซโรโตนินชนิดหนึ่งในสมอง

ปริมาณโปรตีนที่ดึงเซโรโทนินกลับเข้าเซลล์ประสาทเพื่อใช้ซ้ำ อารมณ์เปลี่ยนไปอย่างไรเมื่อตัดสารตั้งต้นของเซโรโทนินออกจากอาหาร และยีนของโปรตีนดึงกลับตัวนั้นเชื่อมกับความเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าหรือไม่

ตลอดทั้งห้าสายหลักฐาน งานทบทวนนี้ไม่พบความเชื่อมโยงที่สอดคล้องกันระหว่างตัวบ่งชี้เซโรโทนินตัวใดเลยกับภาวะซึมเศร้า การศึกษาย่อยบางชิ้นใหญ่ทีเดียว การวิเคราะห์ห่อถักของค่าผลผลิตจากการสลายตัวครอบคลุมคน 1,002 คน การวิเคราะห์ห่อถักแบบโคฮอร์ตของเซโรโทนินในเลือดครอบคลุม 1,869 คน การศึกษาความเชื่อมโยงทางยีนครอบคลุม 115,257 คน และการวิเคราะห์ห่อถักร่วมอีกชิ้นของยีนตัวเดียวกันครอบคลุมอีก 43,165 คน ผลที่โผล่มาเรื่องตัวรับและโปรตีนดึงกลับนั้นอ่อนและไม่คงเส้นคงวา ทั้งยังแยกไม่ขาดจากผลของการใช้ยาต้านเศร้ามาก่อนหน้า — หลักฐานบางชิ้นชี้กลับทางด้วยซ้ำ คือการใช้ยาด้านเศร้ามาร่วมกันต่างหากที่กดระดับเซโรโทนินลง ไม่ใช่ภาวะซึมเศร้าเป็นต้นเหตุ ส่วนการศึกษาแบบตัดสารตั้งต้นออกจากอาหาร ทำในอาสาสมัครสุขภาพดี 566 คน และผู้มีประวัติครอบครัวเป็นซึมเศร้า 75 คน ก็ไม่พบผลต่ออารมณ์ที่เชื่อถือได้เช่นกัน หลักฐาน 17 ชุด วิจัย 5 แบบ ไม่มีสายไฟเส้นใดเชื่อมเซโรโทนินต่ำเข้ากับภาวะซึมเศร้าเลยสักเส้น

งานทบทวนนี้ไม่ได้ผ่านไปโดยไร้เสียงคัดค้าน 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 และคัดค้านข้อสรุปของงานทบทวนแบบรุ่มจากจุดยืนที่มองไกลกว่านั้น

Moncrieff และผู้เขียนร่วมตอบกลับในวารสารเดียวกัน จุดยืนของพวกเขาพูดตรง ๆ ว่าภาระการพิสูจน์อยู่อีกฝั่ง: "ภาระตกอยู่ที่ฝ่ายอื่นที่ต้องนำเสนอหลักฐานที่น่าเชื่อถือ... ไม่ใช่หน้าที่ของเราที่จะต้องหักล้างทุกข้อสันนิษฐาน" ข้อพิพาทนี้มีรูปร่างเท่านั้นในปัจจุบัน มันไม่ใช่ความเห็นต่างว่ามีตัวเลขไหนนับผิด แต่เป็นความเห็นต่างว่าการไม่มีหลักฐานควรแปลว่าอะไรได้บ้าง และในบรรดาหลักฐานห้าสาย สองสายไหนควรหนักที่สุด ผู้อ่านควรรู้งานทั้งสองฝ่ายมีอยู่จริง ตีพิมพ์ได้ข้อใคร และยังไม่มีฝ่ายใดถอนคำพูดของตนแม้แต่คำเดียว

ปริศนาของสัปดาห์ที่สอง

เรื่องเล่าที่แพร่หลายนี้มีอีกเส้นหนึ่ง เป็นเรื่องเวลา ยาต้านเศร้าที่เพิ่มปริมาณ เซโรโทนินที่พร้อมใช้งานออกฤทธิ์ภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังเม็ดแรก ในแง่สัปดาห์ถือว่าเร็ว แต่ผู้ป่วยและแพทย์บอกเล่าตรงกันมานานว่าผลดีต่ออารมณ์มาถึงก็ต่อเมื่อผ่านไปสองถึงหกสัปดาห์ ช่องว่างนี้อุปมาเรื่องเทอร์โมสตัทอธิบายลำพังตัวเองไม่ได้ ถ้าสารเคมีเป้าหมายถูกกระทบทันที ทำไมห้องถึงยังหนาวอยู่ทั้งเดือน Matthew Taylor, Nick Freemantle, John Geddes และ Zubin Bhagwagar จาก University of Oxford ทดสอบว่าภาพ "การออกฤทธิ์ล่าช้า" นั้นถูกต้องจริงหรือไม่ พวกเขาเริ่มข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม 28 ชิ้น ผู้ป่วยรวม 5,872 คน แบ่งเป็นกลุ่มยาหลอก 2,254 คน และกลุ่มที่ได้ SSRI 3,618 คน แล้วไล่ดูว่าอาการที่วัดผลได้เริ่มดีขึ้นเร็วแค่ไหน

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

ทดลองที่ได้ผลลบอาจไม่เคยถูกตีพิมพ์เลยก็ได้ — แต่ข้อค้นพบเรื่องการออกฤทธิ์เร็ว เองยังไม่เคยถูกหักล้างอย่างจริงจังนับแต่นั้น

ทั้งหมดนี้ยังไม่ตัดสินว่ายาได้ผลหรือไม่ นั่นเป็นคำถามคนละข้อ และเป็นข้อที่ตอบได้ ชัดกว่า คຸ່ມที่จะหยุดดูว่าทำไมสองคำถามนี้มีคำตอบต่างกันได้ ยาตัวหนึ่งช่วยระบบ ชีวภาพในทางที่ช่วยผู้ป่วยได้ โดยที่ระบบนั้นไม่ใช่ระบบที่เรื่องเล่ายอดนิยมชี้ไว้ และ โดยที่ยังไม่มีใครรู้ว่าระบบไหนควรได้เครดิต Andrea Cipriani นำความร่วมมือระดับ นานาชาติทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่ายจากการทดลองแบบสุ่มปกปิดสอง ทาง 522 ชิ้น ผู้เข้าร่วม 116,477 คน เทียบยาต้านเศร้า 21 ชนิด ตีพิมพ์ใน The Lancet ปี 2018 ยาทั้ง 21 ชนิดเอาชนะยาหลอกได้ในแง่อัตราการตอบสนองที่แปด สัปดาห์ นิยามห้ามการทดลองทั้งหมดว่าเป็นคะแนนบนมาตรวัดภาวะซึมเศร้า มาตรฐานลดลงอย่างน้อย 50 เปอร์เซ็นต์ ขนาดของความได้เปรียบต่างกันไปตามตัว ยา วัดเป็นอัตราส่วนแต้มต่อเทียบกับยาหลอก ตั้งแต่ 2.13 สำหรับ amitriptyline ลง ไปถึง 1.37 สำหรับ reboxetine — จริง แต่ไม่มาก และไม่เท่ากันในแต่ละตัว ยาบางตัว ที่ชนะยาหลอก อย่าง fluoxetine และ reboxetine กลับด้อยกว่ายาตัวอื่นเมื่อวัดกัน ตรง ๆ ตัวต่อตัว บางตัว อย่าง sertraline และ escitalopram ทนใช้ได้ดีกว่า คนเล็กลง กลางคั้นน้อยกว่า วัดในงานเดียวกันเป็นอัตราส่วนแต้มต่อด้านการทนต่อยาระหว่าง 0.43 ถึง 0.77 เมื่อเทียบกับยาที่ทนได้น้อยกว่า

บทวิจารณ์เชิงระเบียบวิธีที่ตีพิมพ์ปีเดียวกันในวารสาร Frontiers in Psychiatry ตั้ง ข้อควรระวังที่มีเหตุผลว่าคำว่า "ดีกว่ายาหลอก" ควรแปลได้แค่นั้น การทดลองส่วนใหญ่อาศัยมาตรวัดที่แพทย์เป็นผู้ประเมิน ไม่ใช่รายงานจากตัวผู้ป่วยเอง และความ ต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติบนมาตรวัดแบบนั้นไม่ได้แปลว่าเป็นความต่างที่ผู้ป่วยจะ เรียกว่ามีความหมายในชีวิตประจำวัน ข้อควรระวังนี้ไม่ได้ล้มการตีความมาตรฐาน ของข้อมูล Cipriani — มันไม่ได้แสดงว่าช่องว่างระหว่างยากับยาหลอกเป็นภาพลวงตา — แต่มันเป็นข้อโต้แย้งที่ยังมีชีวิตเรื่องขนาดผลและวิธีวัด ยังไม่ยุติไปทางใดทางหนึ่ง และควรระวังไว้เคียงข้างข้อค้นพบหลัก ไม่ใช่ถูกไถให้เรียบจนหายไป

วางสองชิ้นนี้ไว้ข้างกัน ภาพที่ชัดตรงก็ไม่มีสโลแกนเดียวรองรับ เรื่องเล่าเรื่องสารเคมี ไม่สมดูล อ่านในฐานะข้ออ้างเฉพาะเจาะจงว่าภาวะซึมเศร้าเกิดจากเซโรโทนินต่ำ ไม่มี หลักฐานหนุนเลยตลอดหลักฐาน 17 ชุดที่พาดผ่านวิธีวิจัย 5 แบบ — นั่นคือข้อค้นพบ

ของ Moncrieff และมันยืนอยู่ได้แม้เจอข้อโต้แย้งเฉพาะจุดที่แหลมที่สุดของฝ่ายวิจารณ์ ต่อให้ฝ่ายวิจารณ์จะเถียงเรื่องน้ำหนักที่ควรให้กับสองในห้าสายหลักฐานนั้นในเวลาเดียวกัน ยาที่สร้างขึ้นบนเรื่องเล่า นั้นไม่ว่ามันได้ผลด้วยเหตุผลใด ก็เอาชนะยาหลอกได้อย่างวัดผลได้สำหรับภาวะซึมเศร้าระดับปานกลางถึงรุนแรง เห็นผลตั้งแต่สัปดาห์แรกและสะสมต่อไปอีกหลายสัปดาห์ เรื่องเล่าเรื่องกลไกนั้นผิด หรืออย่างน้อยก็ถูกขยายเกินตัวไปมาก ผลของการรักษาไม่ผิด แม้จะไม่สมบูรณ์และยังเถียงกันเรื่องขนาด

พลิกกลับได้หาก: มีงานศึกษาขนาดใหญ่ที่ลงทะเบียนล่วงหน้าและไม่มีข้อโต้แย้งเชิงระเบียบวิธี เชื่อมตัวบ่งชี้เซโรโตนินเข้ากับการเกิดภาวะซึมเศร้าได้โดยตรง — แบบที่ไม่ปรากฏในงานทบทวนทั้งสิบเจ็ดฉบับที่สังเคราะห์ไว้ในปี 2022 — ได้รับการตีพิมพ์ และทำซ้ำได้อย่างเป็นอิสระ

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](#)
- **2023** · Cowen PJ, et al., "A leaky umbrella has little value: evidence clearly indicates the serotonin system is implicated in depression" — [Molecular Psychiatry](#)
- **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](#)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](#)
- **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](#)

02. สกุลเงินแห่งการโลล่า

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

สารเคมีตัวเอกของเรื่องนี้คือโดปามีน โมเลกุลที่เซลล์ประสาทหลั่งออกมา และถูกผูกกับความสุขมานาน พาดหัวข่าวเรียกมันว่า "สารเคมีแห่งความสุข" ที่ทุกอย่างกระตุ้นได้ ตั้งแต่ช็อกโกแลตไปจนถึงยอดโลกในโซเชี่ยลมีเดีย Kent Berridge กับ Terry Robinson ทำงานร่วมกันที่ University of Michigan และใช้เวลาสามทศวรรษพิสูจน์ว่าฉายนั้นผิด หรืออย่างน้อยก็ขาดไปมาก งานของทั้งคู่เริ่มในปี 1989 จากข้อสังเกตแปลกอย่างหนึ่งในหนูทดลอง หนูเหมือนทารกมนุษย์ตรงที่ทำหน้าเฉพาะแบบเมื่อได้รสหวาน เป็นปฏิกิริยาทางใบหน้าที่ชัดเจน คล้ายสีหน้า "ชอบ" แบบสะท้อนกลับ และทำหน้าที่อีกแบบเมื่อได้รสขม ถ้าโดปามีนคือสารเคมีแห่งความสุขของสมองจริง ทำลายระบบโดปามีนทั้งก็ต้องลบสีหน้า "ชอบ" ต่อรสหวานไปด้วย ผลไม่เป็นอย่างนั้น หนูที่โดปามีนถูกทดลองอย่างหนักยังทำหน้าที่พอใจแบบเดิมกับน้ำหวาน สิ่งที่เปลี่ยนคือมันยอมทรมานแรงแค่ไหนเพื่อให้ได้น้ำหวานนั้นมา

Berridge และ Robinson ตั้งชื่อความต่างนี้ว่า wanting กับ liking liking คือความสุขดิบ ๆ ที่เกิดขณะประสบการณ์กำลังดำเนินอยู่ ระบบประสาทที่แบกมันไว้เล็กกว่าและเปราะบางกว่า และไม่พึ่งโดปามีนเลย ส่วน wanting เป็นคนละเรื่อง ทั้งคู่เรียกมันว่า incentive salience คือแรงที่ดึงดูดหรือเป้าหมายดึงดูดความสนใจและความพยายามของเราไว้ ก่อนจะได้สิ่งนั้นมา แรงดึงดูดนั้น — ความอยาก การเสาะหา การลุกออกจากโซฟา — คือสิ่งที่โดปามีนตามรอย สัตว์ตัวหนึ่งหรือคนคนหนึ่งอยากได้บางสิ่งอย่างรุนแรงได้โดยไม่ชอบมันเท่าไรเมื่อได้มา และชอบบางสิ่งได้โดยไม่คิดจะลงแรงเพิ่มเพื่อให้ได้มันมาอีก ในชีวิตปกติสองระบบนี้เดินไปด้วยกัน คนจึงเข้าใจผิดว่ามันเป็นระบบเดียวกัน ต้องมีความเสียหาย การเสพติด หรือภาวะซึมเศร้าเข้ามาดึงมันออกจากกัน จึงเห็นว่าแท้จริงมันไม่เคยเชื่อมติดกันมาตั้งแต่ต้น

การแยก wanting ออกจาก liking ทุกวันนี้ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวาง ในฐานะความรู้พื้นฐานทางประสาทวิทยาศาสตร์ ตามคำของผู้เขียนเองในงานทบทวนฉบับล่าสุด ข้อถกเถียงทางวิทยาศาสตร์ที่ยังคงอยู่จริงส่วนใหญ่อยู่ในงานเขียนช่วงหลังของ Berridge เอง ที่เขาเรียกว่า "ข้อถกเถียงเรื่อง incentive salience ของโดปามีน" และเถียงกันเรื่องขอบเขตที่แน่ชัดว่าทฤษฎี incentive-sensitization อธิบายการเสพติดได้ไกลแค่ไหน ไม่ใช่เถียงว่า wanting กับ liking เป็นคนละระบบกันจริงหรือไม่ Berridge และ Robinson ขยายทฤษฎีนี้ต่อเนื่องตลอดสามทศวรรษ วางกรอบให้เป็นทางการในงานทบทวนปี 2016 และกลับมาอีกครั้งในบทความย้อนมองปี 2025 ในวาระครบสามสิบปีนับจากที่เสนอการแบ่งนี้ครั้งแรก ความต่างนี้สำคัญมากเมื่อหันไปตอบคำถามทางคลินิก ว่าเกิดอะไรขึ้นจริง ๆ เมื่อใครสักคนสูญเสียความสามารถที่จะรู้สึกถึงความสุข

ภาวะไร้ความสุข (anhedonia) คือศัพท์ทางคลินิกของความสูญเสีย นั่นคือรู้สึกถึงความสุขไม่ได้ และถูกจัดเป็นอาการหลักอย่างหนึ่งของโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ คู่กับอารมณ์ซึมเศร้าเอง หลายทศวรรษที่ผ่านมาอาการนี้ถูกอธิบายว่าเป็นความขาดชนิดหนึ่ง และภาษาพูดทั่วไปก็ยังอธิบายแบบนี้อยู่ คือสิ่งที่เคยอร่อย เคยรู้สึกดี เคยดูสวย ๆ ก็ไม่ให้ความรู้สึกอะไรอีก ภาพในใจที่มากับคำอธิบายนั้นคือปุ่มปรับความสุขที่ถูกหมุนลงจนเกือบศูนย์ทุกด้าน กรอบคิด wanting/liking วางทางเลือกอื่นไว้ตรงข้ามภาพนั้น ทั้งชวนอึดอัดและทดสอบได้ ถ้าความบกพร่องในภาวะซึมเศร้าไม่ได้อยู่ที่ liking เป็นหลักเลยละ ไม่ใช่การตอบสนองต่อสิ่งดี ๆ ที่ราบเรียบลงเมื่อมันมาถึง แต่อยู่ที่ wanting คือระบบเฉพาะที่ผลักดันให้คุณไปคว้าสิ่งเหล่านั้นล้มเหลวตั้งแต่แรก ปลดปล่อยความสุขที่ยังเหลืออยู่ค้างอยู่ปลายทางของภารกิจที่ส่วนใหญ่ไม่ได้ลงมือทำในแต่ละวัน

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 มันวัดว่าคนคนนั้นยอมลงแรง

เพื่ออะไรจริง ๆ รอบแล้วรอบเล่า ภายใต้โอกาสที่เปลี่ยนไป ในงานตรวจสอบความตรง
ต้นฉบับปี 2009 ตีพิมพ์เดือนสิงหาคมปีนั้น นักศึกษาปริญญาตรี 61 คนทำภารกิจนี้
ควบคู่กับแบบวัดรายงานตนเองมาตรฐานเรื่องภาวะไร้ความสุขเชิงคุณลักษณะและ
อารมณ์ ผลออกมาเป็นความสัมพันธ์ผกผันที่ชัดเจน ยิ่งรายงานว่ามีภาวะไร้ความสุข
มาก ก็ยิ่งเลือกทางง่ายที่ให้รางวัลน้อยบ่อยขึ้นแทนทางยากที่ง่ายมากกว่า ภาวะไร้
ความสุขที่วัดแบบนี้ดูไม่เหมือนเครื่องตรวจจับความสุขที่พึง แต่เหมือนคันเร่งที่เสีย
คือไม่ยอมลงแรงไล่ตามผลตอบแทนอย่างเจาะจง เห็นได้จากพฤติกรรมทางเลือก ไม่
ใช้เวลานานเอาจากแบบสอบถามอารมณ์อย่างเดียว

ข้อค้นพบนั้นได้มาจากนักศึกษาสุขภาพดีที่มีภาวะไร้ความสุขเชิงคุณลักษณะต่าง
ระดับกัน จึงต้องทดสอบซ้ำในคนที่ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์จริง ๆ ไม่ใช่แค่คน
ที่ได้คะแนนแบบสอบถามอารมณ์สูงหรือต่ำ Treadway กลับมาที่คำถามนี้ร่วมกับ
John Bossaller, Ronald Shelton และ David Zald ในงานศึกษาปี 2012 ที่เทียบผล
การทำ EEfRT ของผู้ป่วยซึมเศร้าในปัจจุบันกับอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยซึมเศร้า
เลือกทางที่ต้องออกแรงมากและได้รางวัลสูงน้อยกว่ากลุ่มควบคุม สอดคล้องกับผล
ก่อนหน้า แต่งานนี้ไปไกลกว่านั้น การเลือกของพวกเขายังตอบสนองต่อข้อมูลเรื่อง
โอกาสได้รางวัลและขนาดของรางวัลน้อยกว่าด้วย พูดอีกอย่าง ไม่ใช่แค่อยากได้น้อย
ลง แต่การตัดสินใจของพวกเขาไวต่อมูลค่าจริงของรางวัลน้อยลง ราวกับสัญญาณที่
โยงแรงที่ลงไปเข้ากับผลตอบแทนที่คาดหวังถูกกลดทอน มากกว่าที่ตัวผลตอบแทนเองจะ
รู้สึกเล็กน้อยเมื่อได้รับมา ผู้เขียนวางสิ่งนี้ไว้เป็นแบบจำลองเชิงแปรผลของภาวะไร้ความสุข
ด้านแรงจูงใจ (motivational anhedonia) เป็นคำที่เชื่อมสองโลกเข้าหากัน หมายถึง
ถึงเครื่องมือวัดในมนุษย์ที่สร้างขึ้นในห้องทดลองโดยตั้งใจให้สะท้อนกลไกเดียวกับที่
แยกออกมาได้ครั้งแรกในหนูของ Berridge และ Robinson

งานสองชิ้นนี้ไปได้ไกลคนละระยะ และควรพูดให้ตรง การตรวจสอบความตรงของ
EEfRT ครั้งแรกทำในนักศึกษาสุขภาพดี 61 คน ให้คะแนนตามระดับต่อเนื่องของ
ภาวะไร้ความสุขเชิงคุณลักษณะ ไม่ได้วินิจฉัยว่าเป็นโรคซึมเศร้าเลย เป็นการสาธิตว่า
ภารกิจนี้จับรูปแบบพฤติกรรมที่มีจริงได้ ยังไม่ใช่ข้อค้นพบทางคลินิก งานปี 2012
ต่างหากที่พาข้ออ้างนี้เข้าคลินิก และพาเข้าไปด้วยการเทียบตรง ๆ ระหว่างผู้ป่วยที่
วินิจฉัยแล้วว่าซึมเศร้าอยู่ในปัจจุบันกับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี ไม่ใช่กลุ่มนักศึกษาอีก
ชุด นั่นคือการต่อยอดที่มีน้ำหนัก แต่ก็ยังเป็นงานทางคลินิกขั้นเดียวที่ขยายผลจาก

รูปแบบซึ่งเห็นครั้งแรกในกลุ่มเล็กกว่ามากและไม่ใช้กลุ่มผู้ป่วย ไม่ใช้การทดลองทางคลินิกขนาดใหญ่หลายสถาบัน ข้อค้นพบนี้หนักแน่นพอจะใช้เป็นฐานของบทนี้ ยังไม่ได้ถูกทำซ้ำมากพอจะถือว่าไม่มีทางผิด

สองสายงานวิจัยนี้อ่านคู่กันแล้วหาคำอธิบายที่เจาะจงและทดสอบได้เรื่องภาวะไร้ความสุขในโรคซึมเศร้า สายหนึ่งอยู่ในสัตว์ฟันแทะ ตามรอยวงจรเคมี อีกสายอยู่ในมนุษย์ วัดพฤติกรรมการเลือก แต่รูปร่างของการอนุมานนี้ต้องพูดกันตรง ๆ ไม่มีงานชิ้นไหนเอาผู้ป่วยซึมเศร้าเข้าเครื่องสแกนสมอง ดูสัญญาณ wanting ของโดปามีนโดยตรง แล้วให้ทำ EEfRT ในคราวเดียวกัน สะพานระหว่างข้อมูลจากหนูกับข้อมูลทางคลินิกเป็นการสังเคราะห์ สร้างจากโครงการวิจัยสองโครงการที่แยกจากกัน และไม่เคยถูกออกแบบให้เป็นการทดลองต่อเนื่องเดียวกัน สิ่งที่สะพานนี้ให้ไม่ใช่บทพิสูจน์ว่ามีห่วงโซ่ไม่ขาดตอนจากโมเลกุลถึงอาการ แต่เป็นข้ออ้างที่พิสูจน์ว่าผิดได้ (falsifiable) มาแทนข้ออ้างที่คลุมเครือ นั่นคือ เมื่อผู้ป่วยซึมเศร้าบอกว่าไม่อยากทำสิ่งที่เคยมีความหมายกับตัวเองอีกแล้ว ความบกพร่องที่กำลังถูกตรวจสอบไม่ใช่ความขาดความสุข เท่ากับเป็นความล้มเหลวเฉพาะจุดของระบบที่แปลงเป้าหมายให้กลายเป็นการไล่ล่า ข้ออ้างนี้ทดสอบต่อได้ ปรับได้ หักล้างได้ ส่วนสิ่งที่มันมาแทน คือข้อสันนิษฐานว่าภาวะซึมเศร้าแค่ทำให้ความรู้สึกทั้งหมดแบนราบลงเท่านั้น ทดสอบไม่ได้เลยตั้งแต่ต้น เพราะมันไม่เคยแม่นยำพอจะผิด

ภาพเครื่องยนต์เร่งเปล่าจากต้นบทมีคมอยู่จุดหนึ่งที่ควรเก็บไว้ เครื่องดับกับคลัตช์ที่ถูกปลด มองจากที่นั่งคนขับเหมือนกันทุกประการ คือรถไม่ขยับทั้งสองกรณี ความต่างระหว่าง wanting กับ liking คือคำตอบของช่างต่อภาพนั้น เป็นวิธีถามว่าชิ้นส่วนไหนกันแน่ที่หยุดทำงาน ก่อนจะเหมาว่าทั้งเครื่องพัง

พลิกกลับได้หาก: งานศึกษาทางคลินิกที่มีกำลังทางสถิติพอพบว่า การเลือกลงแรงใน EEfRT ของผู้ป่วยซึมเศร้าแปรตามความน่าจะเป็นและขนาดของรางวัลตามปกติ เมื่อควบคุมสภาวะอารมณ์อย่างเหมาะสมแล้ว มันจะแสดงว่าความบกพร่องนี้แปรตามความรุนแรงของอาการโดยรวม ไม่ใช่กลไกเฉพาะของ wanting/การไล่ล่า

แหล่งข้อมูล

- **2016** · Berridge KC, Robinson TE, "Liking, Wanting, and the Incentive-Sensitization Theory of Addiction" — [American Psychologist](#), [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](#)
- **2012** · Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, Zald DH, "Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia" — [PubMed](#)

03. ต้นทุนของการเฝ้าระวังเรื้อรัง

เครื่องตรวจจับควันมีไว้ให้ตั้งสั้น ๆ ครั้งเดียวแล้วหยุด มันถูกตั้งค่ามาสำหรับเหตุฉุกเฉินที่จับได้ — ไฟถูกดับ ขนμπงใหม่ถูกชูดออกจากกระทะ ควันจางไปจากห้องวงจรรีเซ็ตตัวเอง เครื่องที่สวิตช์ปิดพังไปแล้ว ร้องเรื่อย ๆ ตลอดบ่ายวันธรรมดาที่ไม่มีไฟไหม้อยู่ตรงไหนเลย ไม่ได้ปกป้องใครสักคน มันแค่ก่อกวนแบตเตอรี่ของตัวเองไปเรื่อย ๆ ขณะที่ทุกคนในบ้านชินกับเสียงนั้นไปเอง ระบบตอบสนองต่อความเครียดของร่างกายถูกสร้างบนตรรกะแบบ "ทำงานครั้งเดียวจบ" อย่างเดียวกัน ในภาวะซึมเศร้า ในบาดแผลทางใจที่ยืดเยื้อ ในภาวะเฝ้าระวังที่ไม่เคยได้รับสัญญาณให้ผ่อนคลาย ระบบนี้ทำตัวเหมือนสัญญาณเตือนที่สวิตช์ค้าง และความสีกหรือจากตรรกะนั้นไม่ใช่คำเปรียบเทียบ มันโผล่ขึ้นมาให้วัดได้บนภาพสแกนสมอง

ระบบที่ว่านี้คือแกนไฮโปทาลามัส-พิทูอิทารี-อะดรีนัล (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) หรือแกน HPA ตั้งชื่อตามโครงสร้างสามส่วนที่ส่งสัญญาณต่อกันเป็นทอด ๆ ได้แก่ ไฮโปทาลามัสที่ฐานสมอง ต่อมพิทูอิทารีที่อยู่ใต้ลงไป และต่อมหมวกไตที่เกาะอยู่เหนือไต เมื่อเจอภัยคุกคาม ไฮโปทาลามัสส่งสัญญาณไปยังต่อมพิทูอิทารี ต่อมพิทูอิทารีส่งต่อไปยังต่อมหมวกไต ต่อมหมวกไตหลั่งคอร์ติซอล ฮอโมนที่ระดมพลังงาน เร่งความตื่นตัว และกดงานที่ร่างกายพอขาดได้ชั่วคราวอย่างการย่อยอาหาร และการซ่อมเนื้อเยื่อระยะยาว ในระบบที่ปกติ ปฏิกริยาถูกไขนั้พักเบรกมาในตัวคอร์ติซอลที่สูงขึ้นย้อนกลับไปสั่งไฮโปทาลามัสกับต่อมพิทูอิทารีให้หยุด สัญญาณเตือนจึงดับเองเมื่อภัยผ่านพ้น Carmine Pariante และ Stafford Lightman จาก King's College London และ University of Bristol ทบทวนงานวิจัยสี่ทศวรรษว่าวงจรนี้เป็นอย่างไรในโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ และรายงานหนึ่งในข้อค้นพบที่มั่นคงที่สุดของสาขานี้ แกน HPA ในผู้ป่วยซึมเศร้าเดินร่อนเกิน คอร์ติซอลสูงทั้งในน้ำลาย เลือด และปัสสาวะ ต่อมพิทูอิทารีและต่อมหมวกไตเองก็โตขึ้นจนวัดได้ ราวกับถูกใช้งานหนักจนขยายตัว และเบรกป้อนกลับ — กลไกที่ควรปิดสัญญาณเตือน — ไม่ทำงานอย่างที่ควร

ความสามารถในการทำซ้ำของข้อค้นพบนี้ กับคำอธิบายว่าทำไมจึงเป็นเช่นนั้น เป็นคนละเรื่องกัน งานทบทวนของ Pariante และ Lightman ทำให้เห็นชัด และเรื่องนี้

สมควรพูดตรง ๆ มากกว่ากลบไว้ การที่คอร์ติซอลสูงในภาวะซึมเศร้าแทบไม่มีใครโต้แย้งจริงจัง มันโผล่เข้าตลอดสี่สิบปีของงานวิจัยที่ใช้วิธีต่างกันในกลุ่มประชากรต่างกัน คำถามที่ยังเปิดอยู่จริง ๆ และเป็นแกนของงานทบทวนนี้ คือทำไมเบรกป้อนกลับถึงล้มเหลว คำอธิบายหนึ่งที่ทั้งคู่ชั่งน้ำหนักไว้คือภาวะดื้อต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid receptor resistance) แนวคิดที่ว่าเซลล์ซึ่งมีหน้าที่รับรู้คอร์ติซอลในกระแสเลือดและส่งสัญญาณ "หยุดได้แล้ว" ย้อนขึ้นไปนั้น ตอบสนองน้อยลงเมื่อเวลาผ่านไป เค้ายังเหยียบเบรก แต่รถไม่ชะลอแล้ว ยังมีเส้นทางอื่นแข่งกับคำอธิบายนี้อยู่ ตอนที่งานทบทวนปี 2008 ออกมา วงการยังไม่ได้ข้อสรุปว่ากลไกใด หรือกลไกใดผสมกันบ้าง ที่เป็นตัวการ Pariante กับ Lightman จึงวางบทความของตนอย่างชัดเจนให้เป็นการเทียบคำอธิบายคลาสสิกแบบเก่ากับผู้ท้าชิงหน้าใหม่เหล่านี้ ไม่ใช่การประกาศว่าเรื่องนี้จบแล้ว

เนื้อเยื่อหนึ่งที่อยู่ปลายทางของคอร์ติซอลสูงเรื้อรังคือฮิโปแคมปัส โครงสร้างรูปม้าน้ำที่ฝังอยู่ในสมองกลีบขมับแต่ละข้าง เป็นหัวใจของการสร้างความทรงจำใหม่ และที่สำคัญคือมีตัวรับคอร์ติซอลหนาแน่นผิดปกติ มันจึงเป็นหนึ่งในบริเวณสมองที่รับฤทธิ์ของคอร์ติซอลตรงที่สุด เหมือนแนวชายฝั่งที่ต้องรับน้ำขึ้นน้ำลงซึ่งแผ่นดินตอนในไม่เคยสัมผัส Robert Sapolsky จาก Stanford ใช้เวลาเกือบทั้งชีวิตการทำงานตามรอยว่าการรับกลูโคคอร์ติคอยด์ต่อเนื่องยาวนาน — กลูโคคอร์ติคอยด์คือกลุ่มฮอร์โมนที่คอร์ติซอลสังกัดอยู่ — ทำอะไรกับโครงสร้างนี้ เขาต่อยอดจากสมมติฐาน glucocorticoid cascade ที่เสนอไว้หลายปีก่อนร่วมกับ Krey และ McEwen ซึ่งอธิบายวงจรป้อนกลับที่ฮอร์โมนความเครียดทำลายเนื้อสมองส่วนที่ควรช่วยปิดการตอบสนองต่อความเครียดเสียเอง จนการตอบสนองครั้งต่อ ๆ ไปอาจยุติได้ยากขึ้น ในงานทบทวนปี 2000 ที่ตีพิมพ์ใน Archives of General Psychiatry Sapolsky รวบรวมหลักฐานจากสามภาวะที่ต่างกันคนละทาง แต่มีจุดร่วมข้อเดียวคือได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์สูงผิดปกติ กลุ่มอาการคุชชิง (Cushing syndrome) เป็นโรคที่ร่างกายผลิตคอร์ติซอลเกินโดยตรง ไม่เกี่ยวกับอารมณ์เลย จึงเป็นการทดลองตามธรรมชาติที่มีค่ามาก เพราะการเปลี่ยนแปลงของฮิโปแคมปัสที่พบในโรคนี้อธิบายด้วยภาวะซึมเศร้าไม่ได้ ภาวะซึมเศร้าแบบเมเจอร์ที่เป็นซ้ำ ตามข้อค้นพบของ Pariante และ Lightman ก็มีแกน HPA ที่ทำงานเกินปกติเป็นของตัวเอง ส่วนโรคเครียดหลังเหตุการณ์สะเทือนขวัญ (PTSD) มีรูปแบบความแปรปรวนแปรของฮอร์โมนความเครียดของมันเอง ผูกกับ

ประวัติการถูกกระตุ้นที่ต่างออกไปคนละเรื่อง สามภาวะ สามจุดกำเนิด การได้รับฮอร์โมนร่วมกันหนึ่งอย่าง และทั้งสามภาวะ ต่างคนต่างวัด ปริมาตรฮิปโปแคมปัสออกมาเล็กกว่าคนที่จับคู่ลักษณะใกล้เคียงกันแต่ไม่มีภาวะนั้นเมื่อดูจากภาพสแกนสมอง

รูปแบบที่บรรจบกันในสมองโรคที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลย แต่ได้รับฮอร์โมนตัวเดียวกัน ชวนให้คิดถึงกลไกเชิงสาเหตุ — ความเป็นพิษของกลูโคคอร์ติคอยด์ ความเสียหายที่สะสมในเนื้อเยื่อประสาทบางภายใต้ภาระฮอร์โมนเรื้อรัง — แต่ Sapolsky ระบุไว้ตรง ๆ ในงานทบทวนของเขาเองว่า การบรรจบกันข้ามหลายภาวะไม่ใช่บทพิสูจน์กลไกภายในภาวะใดภาวะหนึ่ง ข้อควรระวังข้อนี้สำคัญมากต่อวิธีอ่านข้อค้นพบถัดไปที่เจาะจงกว่านี้

Poul Videbech และ Barbara Ravnkilde จาก Aarhus University Hospital ในเดนมาร์ก ป้อนคำถามให้แคบลงเหลือเฉพาะภาวะซึมเศร้าแบบขั้วเดียว (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 ช่วงความเชื่อมั่นทั้งสองข้างไม่ครอบคลุมนัยการวิเคราะห์เพิ่มเติมในข้อมูลชุดเดียวกันพบว่าขนาดของความบกพร่องแปรตามจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยเคยเป็นซึมเศร้า เป็นความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติทางด้านขวา ($r = -0.30$) ไม่ได้แปรตามอายุ และไม่ได้แปรตามว่าเป็นครั้งแรกหรือไม่ คนที่ผ่านมาหลายครั้งมีฮิปโปแคมปัสเล็กกว่า ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) ที่ตรวจจากชุดงานศึกษาเดียวกัน ไม่แสดงรูปแบบนี้ ข้อนี้ค้านคำอธิบายกว้าง ๆ แบบ "ความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดไหนก็ได้" และหนูนะอะไรที่เจาะจงกว่า คือภาระความเครียดที่วนกลับมาซ้ำของภาวะซึมเศร้าแบบขั้วเดียว

สิ่งที่ตัวเลขไม่ได้พิสูจน์

ตัวเลข 8 ถึง 10 เปอร์เซ็นต์ต้องมีคำกำกับทันทีก่อนจะเดินทางต่อไปไกลกว่านี้ เพราะงานวิเคราะห์ห่อหุ้มรุ่นหลังที่เล็งแคบกว่าเดิมพบสิ่งที่เปลี่ยนความหมายของมัน เมื่อจำกัดการวิเคราะห์ไว้เฉพาะภาวะซึมเศร้าครั้งแรก คือผู้ป่วยที่ถูกสแกนในช่วงหรือใกล้อาการซึมเศร้าครั้งแรกของตน แทนกลุ่มตัวอย่างแบบผสมที่เป็นซ้ำอย่างในกลุ่มของ

Videbech และ Ravnkilde งานวิเคราะห์หออภิमानปี 2012 ที่เชื่อมโยงกับ King's College London พบความบกพร่องที่เล็กกว่ามาก ราว 4.0 เปอร์เซ็นต์ทางซ้ายและ 4.5 เปอร์เซ็นต์ทางขวา ราวครึ่งหนึ่งของขนาดที่รายงานไว้ในภาวะซึมเศร้าที่เป็นซ้ำ วางสองผลนี้ไว้ข้างกัน มันไม่ได้ขัดกัน ทั้งคู่เข้ากันได้กับโรคที่เกิบนต้นทุนทางกายสะสม ขึ้นทุกครั้งทีกลับมา ไม่ใช่โรคที่เริ่มต้นด้วยการสูญเสียปริมาตรคงที่ตั้งแต่แรก ตัวเลข พาดหัว 8 ถึง 10 เปอร์เซ็นต์จึงไม่ใช่คุณสมบัติตายตัวของ "การเป็นโรคซึมเศร้า" มัน ใกล้กับยอดสะสมที่เดินขึ้นเรื่อย ๆ มากกว่า

ข้อควรระวังที่ใหญ่ที่สุดในบทนี้ไม่ใช่เรื่องขนาด แต่เป็นเรื่องทิศทาง และแหล่งข้อมูล หลักทั้งสองขึ้นพูดเรื่องนี้ด้วยถ้อยคำของตัวเอง ไม่ได้ปล่อยไว้ให้คำวิจารณ์หลังพูด แทน Videbech และ Ravnkilde ตั้งคำถามปลายเปิดไว้ตรง ๆ ภาวะซึมเศร้าทำให้ อิบโปแคมปัสหดลง หรือการมีิบโปแคมปัสเล็กมาแต่ต้นต่างหากที่ทำให้คนคนหนึ่ง เสี่ยงต่อการเป็นซึมเศร้ามากขึ้น การศึกษา MRI แบบตัดขวาง ที่วัดคนกลุ่มหนึ่ง ณ จุด เวลาเดียว แยกสองเรื่องนี้ออกจากกันไม่ได้ อิบโปแคมปัสที่เล็กกว่าซึ่งวัดได้ในผู้ใหญ่ที่ ซึมเศร้าอาจเป็นรอยแผลของโรค อาจเป็นความเปราะบางที่มีอยู่ก่อนแล้วโรคเข้ามา ฉวยใช้ทีหลัง หรืออาจเป็นทั้งสองอย่างปนกันไปคนละสัดส่วนในแต่ละคน งานทบทวน ก่อนหน้าของ Sapolsky วางข้อจำกัดข้อเดียวกันนี้ไว้รอบกลุ่มอาการคุชชิงและ PTSD ความสัมพันธ์ข้ามภาวะที่ได้รับฮอร์โมนร่วมกัน ไม่ใช่หลักฐานชนิดเดียวกับการเฝ้าดู โครงสร้างหนึ่งเปลี่ยนไปตามเวลาในคนคนเดียว ผู้เขียนทั้งสองชุดเรียกร่องอย่าง ชัดเจนให้มีการศึกษาระยะยาว (longitudinal) แบบที่สแกนคนกลุ่มเดิมซ้ำ ทั้งก่อน และหลังเริ่มป่วย แทนการเทียบคนสองกลุ่มเพียงครั้งเดียว เพราะเป็นแบบการศึกษา เดียวที่ตัดสินใจได้ว่าลูกศรชี้ไปทางไหน

นั่นคือสถานะที่ชัดเจนของหลักฐาน และมันไม่ยอมเข้ารูปกับเรื่องเล่าเวอร์ชัน เรียบร้อย ระบบสัญญาณเตือนความเครียดในภาวะซึมเศร้าเดินโดยไร้เบรกจริง วัดได้ จากการตรวจคอร์ติซอลของผู้ป่วยหลายพันคนตลอดสี่ทศวรรษ เนื้อสมองในบริเวณที่ อัดแน่นด้วยตัวรับคอร์ติซอลออกมาเล็กกว่าจริงในภาพสแกนของคนที่ผ่านมาภาวะ ซึมเศร้ามามากหลายครั้ง สิ่งที่มีข้อยสงสัยบอกไม่ได้คือ สัญญาณเตือนกักร่อนบ้านลง หรือ บ้านบางหลังถูกสร้างมาให้ทนเสียงเตือนได้น้อยกว่าตั้งแต่ต้น ความเป็นไปได้ทั้งสอง ยังเปิดอยู่เคียงกัน ในตัวเลขชุดเดียวกัน

พลิกกลับได้หาก: งานศึกษา MRI ระยะยาว — ที่สแกนคนกลุ่มเดิมทั้งก่อนและหลังภาวะซึมเศร้าครั้งแรก — พบว่าปริมาตรฮิปโปแคมปัสไม่เปลี่ยนไปจากอาการครั้งนั้น อันบ่งชี้ว่าปริมาตรที่เล็กกว่าซึ่งเห็นในการศึกษาแบบตัดขวางมีอยู่ก่อนแล้ว ไม่ได้เกิดจากตัวโรค

แหล่งข้อมูล

- **2008** · Pariante CM, Lightman SL, "The HPA axis in major depression: classical theories and new developments" — [PubMed](#)
- **2000** · Sapolsky RM, "Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders" — [PubMed](#)
- **2004** · Videbech P, Ravnkilde B, "Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies" — [American Journal of Psychiatry](#)
- **2012** · "Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies" — [King's College London / ScienceDirect](#)

04. สถาปัตยกรรมแห่งความยืดหยุ่น

กิ่งเล็กไปก่อนเสมอ ต้นไม้ที่เจอความแห้งแล้งหรือความหนาวไม่ได้เลือกที่จะสลัดกิ่งไหน ส่วนที่แตกใหม่สุดและบอบบางที่สุดเพียงแค่น้ำและน้ำตาลไม่พอจะเลี้ยงตัวเอง แล้วเหี่ยวไป ลำต้นรอด กิ่งใหญ่รอด แต่ร่างเหงิ่งผ่อยที่เคยรับแดดไว้มากที่สุดหายไปทั้งชิ้น ต้นไม้ที่เหลือจึงเล็กลงและบางลงกว่าเดิม ยังเป็นต้นเดิมที่ยังไม่ตาย เพียงแต่เหลือพื้นที่รับแสงน้อยลง

สมองที่อยู่ใต้ความเครียดเรื้อรังเสียโครงสร้างไปในแบบเดียวกัน และการค้นพบนี้พลิกคว่ำเรื่องเล่าสาธารณะเรื่องภาวะซึมเศร้าที่คนคุ้นหูที่สุดเรื่องหนึ่งไปอย่างเงียบๆ

ตลอดหลายทศวรรษ คำอธิบายยอดนิยมของภาวะซึมเศร้าเป็นเรื่องสารเคมี คือการขาดเซโรโทนิน เป็น "ความไม่สมดุลของสารเคมี" ที่เติมกลับด้วยยาได้ เหมือนเดิมลมยางที่พ่อง วันนี้อธิบายเรื่องเล่าที่สั่นคลอนหนัก งานทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบปี 2022 นำโดย Joanna Moncrieff จาก University College London ตรวจสอบหลักฐานหกสายที่แยกจากกัน ได้แก่ เซโรโทนินและผลผลิตจากการสลายตัวของมันในเลือด และน้ำไขสันหลัง กิจกรรมและความหนาแน่นของตัวรับและตัวขนส่งเซโรโทนิน การศึกษาที่ลดทริปโตเฟน (วัตถุดิบตั้งต้นของเซโรโทนิน) ลงเพื่อดูว่าอารมณ์จะทรุดหรือไม่ และการศึกษาทางพันธุกรรมของยีนตัวขนส่งเซโรโทนิน ทั้งหมดไม่พบหลักฐานที่สอดคล้องกันว่าภาวะซึมเศร้าเกิดจากกิจกรรมหรือความเข้มข้นของเซโรโทนินที่ลดลง งานชิ้นนี้ถูกดาวน์โหลดกว่าหนึ่งล้านครั้งและสื่อรายงานกันกว้างขวาง และก็ถูกโต้แย้งอย่างที่คาดได้ นักวิจัยกลุ่มอื่นตอบกลับอย่างเป็นทางการในวารสาร Molecular Psychiatry ปีถัดมาว่า แนวคิดเซโรโทนินต่ำไม่เคยเป็นทฤษฎีที่วงการจิตเวชศาสตร์ใช้ทำงานจริงมาแต่ต้น และวิธีการของงานทบทวนนี้สรุปเกินหลักฐาน ข้อพิพาทนั้นมียุติจริงและยังไม่จบ สิ่งที่ไม่มีความเถียงอย่างจริงจังคือ ไม่ว่าเรื่องเซโรโทนินต่ำจะมีสถานะทางวิทยาศาสตร์แค่ไหน มันไม่ใช่จุดที่นักวิจัยแนวหน้ากำลังมองหากลไกของภาวะซึมเศร้าอีกแล้ว

จุดที่พวกเขา มองแทนคือรูปร่างทางกายภาพของเซลล์ประสาท คือตัวกิ่งก้าน ไม่ใช่ใช้น้ำเคมีที่กิ่งก้านแช่อยู่

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

ข้อค้นพบนี้ไม่ได้ยืนอยู่ลำพัง มันอยู่ในองค์ความรู้ก้อนใหญ่กว่านั้นมาก ผูกกับชื่อของ Ronald Duman แห่ง Yale หนึ่งในสถาปนิกคนสำคัญของสิ่งที่วันนี้เรียกว่าสมมติฐานความยืดหยุ่นของระบบประสาท หรือสมมติฐานไซแนปส์ของภาวะซึมเศร้า ข้อเสนอหลักคือการวางกรอบใหม่ ภาวะซึมเศร้าไม่ได้มีรากอยู่ที่การขาดสารสื่อประสาทตัวใดตัวหนึ่ง แต่อยู่ที่การสูญเสียโครงสร้างของการเชื่อมต่อ คือจุดเชื่อมทางกายภาพระหว่างเซลล์ประสาทย่อยลงจริงๆ กระจุยอยู่ในเปลือกสมองส่วนหน้าและฮิปโปแคมปัส อันเป็นศูนย์กลางความจำและบริบทของสมอง ความเครียดชนิดเดียวกับที่หัดเรียนยอดของต้นไม้ ก็หดโครงกิ่งของเซลล์ประสาทลงเช่นกัน และการรักษาแบบเดียวกับที่ช่วยภาวะซึมเศร้าได้ คือการใช้ยาต้านเศร้าต่อเนื่องในงานศึกษาสัตว์ทดลอง ย้อนกระบวนการนี้กลับได้อย่างวัดออกมาเป็นตัวเลข ทั้งความยาวของเดนไดรต์และความหนาแน่นของสไปน์ในบริเวณเหล่านี้กลับคืนมา

ทิศทางของเหตุและผลตรงนี้ไม่ได้มาจากการเดาบนค่าสหสัมพันธ์ งานวิจัยปี 2019 นำโดย Conor Liston แห่ง Weill Cornell โดยมี Duman เป็นนักวิจัยอาวุโสร่วม ภายใต้ความร่วมมือข้ามสถาบันระหว่าง Weill Cornell, Stanford และมหาวิทยาลัยโตเกียว ทดสอบเรื่องการเชื่อมต่อนี้ตรงที่สุดเท่าที่เคยมีมา หนูที่ได้รับฮอร์โมนความเครียดต่อเนื่องสามสัปดาห์เสียสไปน์บนเดนไดรต์ทั่วหลายบริเวณย่อยของเปลือกสมองส่วนหน้า ตรงตามที่แบบจำลองเชิงโครงสร้างทำนายไว้ พอหนูกลุ่มเดียวกันได้

รับการรักษาและถูกตามดูการงอกของสไปน์ใหม่ จุดเชื่อมต่อใหม่เหล่านั้นเองคือเส้นแบ่งระหว่างการฟื้นตัวกับการกลับมาป่วยซ้ำ บทถัดไปจะลงลึกกับกลไกนี้ ตรงที่จังหวะเวลาของการงอกใหม่สำคัญไม่แพ้การที่มันเกิดขึ้น

สัญญาณระดับโมเลกุลที่ดูจะซับซ้อนทั้งการหดตัวและการฟื้นกลับนี้มีอยู่ตัวหนึ่ง ชื่อย่อของมันฟังไม่หือหาวเลย คือ BDNF หรือโปรตีนบำรุงประสาทที่มาจากสมอง นึกภาพมันเป็นปุ๋ยสำหรับเซลล์ประสาท เป็นโปรตีนที่ผลักให้เดนไดรต์เติบโต ให้สไปน์ก่อตัว และให้จุดเชื่อมต่ออยู่รอดแทนที่จะถูกตัดทิ้ง งานวิจัยในสัตว์ฟันแทะจำนวนมากที่ให้ผลตรงกันย้อนไปถึงทศวรรษ 1990 ชี้ว่าความเครียดเรื้อรังกดระดับ BDNF ในฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมองส่วนหน้าให้ต่ำลง ส่วนการรักษาด้วยยาต้านเศร้าอย่างต่อเนื่องกลับขึ้นมา ในระดับเนื้อเยื่อสมองของสัตว์ ข้อค้นพบนี้แทบไม่มีใครเถียงระดับ BDNF ที่ขึ้นลงเดินคู่ไปกับเดนไดรต์ที่หดและงอก รวากับเข้มน้ำปิดกั้นมาตรวัดที่ต่อสายเข้าวงจรเดียวกัน

ข้อจำกัดของหลักฐานที่ต้องพูดตรงๆ

ถึงตรงนี้เรื่องต้องขาลงและพูดให้แน่น เพราะภาพที่เรียบร้อยในสัตว์ทดลองไม่ได้แปลตรงไปเป็นข้อสรุปเรื่องสมองมนุษย์ที่ยังมีชีวิต การเล่าวิทยาศาสตร์อย่างจริงจังต้องพูดเรื่องนี้ออกมาตรงๆ ในลมหายใจเดียวกับที่พูดถึงความหวัง

ไม่มีใครเปิดกะโหลกมนุษย์ที่มีชีวิตออกมาฉีดยาสไปน์บนเดนไดรต์ได้อย่างปลอดภัย ทุกอย่างที่รู้เรื่องการสูญเสียสไปน์และการลดลงของ BDNF ในสมองมนุษย์จริง ระหว่างที่คนคนนั้นกำลังมีอาการซึมเศร้าจริง ล้วนเป็นการอนุมาน จากภาพถ่ายสมอง จากการศึกษานอกระยะหลังการเสียชีวิตของผู้มีประวัติซึมเศร้า และจากตัวแทนที่ไม่สมบูรณ์อีกอย่างหนึ่ง คือ BDNF ที่วัดจากเลือด

BDNF ในเลือดไม่ใช่สารตัวเดียวกัน ไม่ได้อยู่ที่เดียวกัน และไม่ได้ทำงานเดียวกันกับ BDNF ในเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัส มันเป็นแค่ตัวแทน และภายในปี 2022 ทีมวิจัยอิสระหลายทีมก็ลงมือหาคำตอบว่าตัวแทนนี้ดีแค่ไหน ผลที่ได้ไม่น่าพอใจ งานวิเคราะห์ทอิกมานปี 2022 ของ Tiwari และคณะ พบจริงว่าระดับ BDNF ในเลือดส่วนปลายของผู้ป่วยซึมเศร้าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลจากการศึกษาแต่ละชิ้นไม่

ลงรอยกันมาก เป็นสัญญาณรบกวนแบบที่ทำให้ตัวเลขตัวเดียวเชื่อไม่ได้ งานทบทวนอย่างเป็นระบบอีกชิ้นในปี 2022 ที่เจาะเฉพาะภาวะซึมเศร้าที่ติดต่อการรักษา พบว่าระดับ BDNF ในเลือดโดยรวมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อได้รับการรักษา แต่การเพิ่มขึ้นนั้นไม่สัมพันธ์กับว่าอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยดีขึ้นจริงหรือไม่ แปลกกว่านั้น งานทบทวนชิ้นเดียวกันพบว่าการกระตุ้นสมองแบบไม่รุกราน ซึ่งเป็นการรักษาที่ให้ประโยชน์ทางคลินิกจริง ไม่ได้ทำให้ BDNF ในเลือดส่วนปลายขึ้นเลย สัญญาณในเลือดกับผลทางคลินิกเคลื่อนไปคนละทางเป็นอิสระต่อกัน เหมือนหน้าปัดสองอันที่ดูเหมือนกันแต่ไม่ได้ต่อกัน

นี่ไม่ใช่เชิงอรรถเล็กๆ มันแปลว่าการตรวจเลือดหา BDNF ยังทำหน้าที่นั้นไม่ได้ในวันนี้ ต่อให้หน้าปัดดูแค่ไหนในฐานะตัวบ่งชี้ทางชีวภาพอย่างง่ายของภาวะซึมเศร้าหรือการฟื้นตัว เรื่องเล่าจากเนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง ที่ว่าความเครียดกดกั้น BDNF คือป่วย และการรักษาฟื้นทั้งสองอย่าง ยังเป็นคำอธิบายหลัก เพราะกลไกนั้นสอดคล้องในตัวเอง ทำซ้ำได้ในห้องทดลองหลายแห่ง และเข้ากันได้กับสิ่งที่รู้แยกต่างหากเรื่องบทบาทของเปลือกสมองส่วนหน้าและฮิปโปแคมปัสในการคุมอารมณ์ แต่สะพานจากเนื้อเยื่อสมองหนูไปถึงการเจาะเลือดของคน แคบกว่าและสั้นกว่าที่มักถูกเล่ากันมาก

คำอธิบายนี้ยังมีน้ำหนักทั้งที่ยังไม่สมบูรณ์ เพราะนายที่มันบอกถึงธรรมชาติของภาวะซึมเศร้า แบบจำลองความไม่สมดุลทางเคมีบอกว่ามีสารบางอย่างหายไปและต้องเติมกลับ เหมือนภาวะขาดสารอาหาร แบบจำลองการสูญเสียเชิงโครงสร้างบอกอะไรที่ใกล้กับต้นไม้ในหน้าแล้งมากกว่า คือระบบมีชีวิตที่ดึงขอบเขตของตัวเองกลับเข้ามาทำการเชื่อมต่อของตัวเองให้บางลง เพื่อตอบสนองต่อสภาพแวดล้อมที่โหดร้ายต่อเนื้อ และข้อสำคัญที่สุด เป็นระบบที่กึ่งกั้นของมันงอกกลับได้ในหลักการ สองบทถัดไปจะตามความพยายามสองแนวทางที่ต่างกันคนละขั้ว ในการเร่งให้การงอกใหม่นั้นเกิดขึ้นเร็ว

พลิกกลับได้หาก: มีการศึกษาที่มีกำลังทางสถิติเพียงพอ ใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องและสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อจริง แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงของ BDNF ในเลือดส่วนปลายเดินตามทั้งความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าและการตอบสนองต่อยาต้านเศร้าได้อย่างน่าเชื่อถือ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นอิสระต่อกันหลายกลุ่ม ปิดช่องว่างระหว่างข้อค้นพบในเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองกับ

สัญญาณที่วัดได้จริงในมนุษย์ และเปลี่ยนข้อควรระวังในวันนี้ให้เป็นหลักฐานที่ยืนยันแล้ว

แหล่งข้อมูล

- **2005** · Radley JJ และคณะ, "Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex" — [PubMed](#)
- **2019** · Moda-Sava RN และคณะ, "Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation," Science 364, eaat8078 — [Science](#)
- **2020** · Colucci-D'Amato L และคณะ, "Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer" — [Frontiers in Cellular Neuroscience](#)
- **2022** · Tiwari D และคณะ, "Association of peripheral manifestation of brain-derived neurotrophic factor with depression: A meta-analysis," Brain and Behavior — [Wiley/PMC](#)
- **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](#)
- **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](#)

05. การฟื้นฟูอย่างรวดเร็ว

สะพานแขวนที่สายเคเบิลขาดไปสองสามเส้นไม่พังลงทันที มันหย่อนตัว ร่วงข้างลง โครงสร้างยังตั้งอยู่ ยังใช้งานได้ในทางเทคนิค เพียงแต่น้ำหนักได้น้อยกว่าที่ออกแบบไว้ และรออยู่ว่าช่างจะมาซ่อมก่อน หรือสายเส้นถัดไปจะขาดก่อน ยาด้านเศร้ามาตรฐาน เท่าที่หลักฐานที่มีอยู่บอก ทำงานเหมือนทีมช่างที่มาถึงช้า พวกเขามาถึง แล้วค่อยๆ ดึงสายที่หย่อนให้ตึงกลับคืนตลอดสี่ถึงหกสัปดาห์ ผู้ป่วยบางคนรอสี่ถึงหกสัปดาห์ไม่ไหว บางคนไม่เหลือเวลาให้รอขนาดนั้นแล้ว

ในปี 2000 ทีมเล็กๆ ที่ Yale — John Krystal, Dennis Charney, Robert Berman และคณะ — ตั้งคำถามว่ายาที่ไม่เคยมีประวัติเป็นยาด้านเศร้ามาก่อนจะย่นเวลาสี่ถึงหกสัปดาห์นั้นลงได้มากแค่ไหน ยาตัวนั้นคือคีตามีน ยาเสพติดที่ใช้ในห้องผ่าตัดมานาน และในการศึกษานี้ถูกให้ในขนาดต่ำกว่ามากเพื่อดูผลทางจิตเวช ผู้ป่วยซึมเศร้าเก้าคนได้รับยาทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ในการทดลองปกปิดสองทางเทียบกับยาหลอก เมื่อวัดด้วย Hamilton Depression Rating Scale ฉบับ 25 ข้อ ซึ่งเป็นมาตรวัดมาตรฐานของอาการซึมเศร้า คะแนนของกลุ่มคีตามีนลดลงเฉลี่ย 14 คะแนนภายใน 72 ชั่วโมง กลุ่มยาหลอกไม่ย่นอย่างมีความหมายเลย ครั้งหนึ่งของกลุ่มคีตามีนผ่านเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา กลุ่มยาหลอกผ่านเพียงหนึ่งในแปดคน การศึกษานี้เล็กมาก คนไข้เก้าคน และผู้เขียนเองบอกตรงๆ ว่ามันเป็นการพิสูจน์แนวคิด ไม่ใช่ผลยืนยัน แต่มันคือการสาธิตครั้งแรกที่ทั้งควบคุมด้วยยาหลอกและปกปิดสองทาง ว่ายาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบเคมีคนละระบบโดยสิ้นเชิงอย่างกลูตาเมตยกลาวะซึมเศร้าขึ้นได้ และยกได้ในหน่วยวัน ไม่ใช่หน่วยสัปดาห์

ข้อค้นพบนี้ต้องการการทดลองซ้ำที่ใหญ่กว่าและในคนไข้ที่รักษายากกว่า และในปี 2006 มันได้ครบทั้งสองอย่าง Carlos Zarate และคณะที่ National Institute of Mental Health ทำการทดลองสุ่มไขว้ควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วย 18 คนที่เป็นโรคซึมเศร้ารุนแรงชนิดที่ต้องการรักษา คือคนที่ยาด้านเศร้าทั่วไปใช้ไม่ได้ผลมาแล้ว ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับทั้งคีตามีนและยาหลอกคนละคราวกัน และถูกประเมินหลายจุดตั้งแต่นาทีที่ 40 จนครบหนึ่งสัปดาห์ ผลไม่ได้บางเบา ที่ชั่วโมงที่ 24 ขนาดผลทางสถิติอยู่ที่ 1.46 นับว่าใหญ่ตามมาตรฐานการทดลองทางจิตเวช ที่ขนาดผลราว 0.3 ก็มักถูก

นับว่ามีความหมายทางคลินิกแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มคีตามีนร้อยละ 71 ผ่านเกณฑ์การตอบสนองในวันถัดจากวันได้รับยา ร้อยละ 29 หายจากอาการโดยสมบูรณ์ นี่คือการทดลองหมุดหมายของวงการ ตัวที่ปักคำว่า "หลักชีวโม่ง ไม่ใช่หลักสัปดาห์" ให้เป็นข้อเท็จจริงทางคลินิกที่นียมคีตามีน

ชุดข้อมูลเดียวกันนั้นเปิดปัญหาที่นียมวงการนี้ไปพร้อมกัน เมื่อครบหนึ่งสัปดาห์ ขนาดผลตกเฉลี่ย 0.68 ผู้ป่วยที่เคยตอบสนองเหลือเพียงร้อยละ 35 ที่ยังตอบสนองอยู่ในวันที่เจ็ด คนส่วนใหญ่ที่ดีขึ้นชัดเจนภายในหนึ่งหรือสองวันกลับมามีอาการซ้ำก่อนสิ้นสัปดาห์ การทดลองปี 2006 ถูกจดจำว่าเป็นหลักฐานว่าคีตามีนออกฤทธิ์เร็ว มันเป็นบันทึกด้วยว่าฤทธิ์นั้นหมดเร็วพอกัน ผู้เขียนงานวิจัยรายงานข้อนี้ไว้เองอย่างเปิดเผย ไม่ใช่สิ่งที่นักวิจารณ์ชุดพบที่หลัง

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

มันไปได้ไม่ไกลพอ ภายในปี 2019 กลไกของยาตัวนี้ถูกเข้าใจในรายละเอียดเชิงโครงสร้างค่อนข้างมาก Nanxin Li และ Ronald Duman ทำงานกับหนูทดลอง และสาวห้วงโഴระดับโมเลกุลออกมาได้ที่ละข้อ คีตามีนกระตุ้นให้กลูตาเมต สารสื่อประสาทตัวหนึ่ง หลั่งพุ่งขึ้นฉับพลัน กลูตาเมตไปกระตุ้นตัวรับที่เรียกว่า AMPA ตัวรับนั้นเปิดสวิตช์วิถีส่งสัญญาณที่เรียกว่า mTOR และการเปิด mTOR นี้เองที่ขับเคลื่อนการสร้าง

สไปนใหม่บนเดนไดรต์อย่างรวดเร็ว จุดเชื่อมต่อทางกายภาพชนิดเดียวกับที่พบที่สื่อบอกว่าถูกความเครียดเรื้อรังทำให้บางลง เมื่อนักวิจัยปิดกั้น mTOR ด้วยสารเคมี ทั้งการออกของสไปนและผลเชิงพฤติกรรมที่คล้ายฤทธิ์ต้านเศร้าในหนูหายไปหมดทั้งคู่ นี่คือห่วงโซ่เชิงสาเหตุ ไม่ใช่ความสัมพันธ์ ปิดข้อเดียว ผลปลายทางทั้งสายก็หายไป ผลด้านอารมณ์ที่มาเร็วของคีตามีนจึงมีกลไกทางกายภาพรองรับ เข้าคู่กับเรื่องเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองในบทที่สี่ ยาตัวนี้ดูเหมือนจะออกจุดเชื่อมต่อกลับคืนได้ในไม่กี่ชั่วโมง ทั้งที่ความเครียดเรื้อรังใช้เวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนกว่าจะทำลายมันไป

งานวิจัยปี 2019 ที่นำโดย Conor Liston แห่ง Weill Cornell โดยมี Duman เป็นนักวิจัยอาวุโสร่วม อธิบายปัญหาการกลับมาป่วยซ้ำได้ตรงๆ ในหนูที่ได้รับฮอร์โมนความเครียดเรื้อรังนานสามสัปดาห์ ผลต้านเศร้าเชิงพฤติกรรมของคีตามีนมาภายในสามชั่วโมง เร็วอย่างที่คาด แต่สไปนใหม่ในเปลือกสมองส่วนหน้ายังไม่เพิ่มขึ้นจนวัดได้กว่าจะเพิ่มก็ผ่านไป 12 ถึง 24 ชั่วโมงหลังการรักษา และสไปนที่มาที่หลังนี้เอง ไม่ใช่ผลทางเคมีที่เกิดขึ้นทันที ที่เชื่อว่าอาการที่ดีขึ้นจะอยู่ยั่งยืนหรือไม่ หนูที่ถูกกลบสไปนใหม่ ออกด้วยการทดลองกลับมามีอาการซ้ำ หนูที่เก็บสไปนไว้ได้ยังคงดีอยู่ การยกอารมณ์ช่วงแรกกับการฟื้นตัวที่ยั่งยืนจึงเป็นเหตุการณ์ทางชีววิทยาคนละเหตุการณ์ เคนคนละนาฬิกา และมีเพียงเหตุการณ์เดียวที่สร้างอะไรบางอย่างซึ่งอยู่รอดพ้นวันแรก

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

ปัญหาการปิดบังข้อมูลที่ไม่เคยหายไป

การทดลองแบบใช้ยาหลอกที่มีฤทธิ์ในทศวรรษ 2010 ตั้งใจปิดคำถามว่าประโยชน์ของคีตามีนมาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือมาจากการที่ผู้ป่วยรู้เองจากฤทธิ์ยาที่ชัด

จนไม่มีทางเข้าใจผิดว่าตนอยู่กลุ่มไหน หลักฐานสายใหม่ที่ตรงประเด็นกว่าชี้ว่าคำถามนั้นยังไม่ปิด งานทบทวนอย่างเป็นระบบเรื่องความสมบูรณ์ของการปิดบังข้อมูลในการทดลองยาไซคีเดลิคและยาที่ทำให้เกิดภาวะแยกตัว พบว่าการทดลองคีตามีนเพียงร้อยละ 17.9 ที่ประเมินอย่างเป็นทางการว่าการปิดบังนั้นได้ผลจริงหรือไม่ ในการทดลองล่าสุดชิ้นหนึ่งที่ให้ยาต่อเนื่องเป็นชุด ควบคุมด้วยมิดาโซแลม และตรวจสอบเรื่องนี้จริง ผู้เข้าร่วมที่ได้คีตามีนหายกลุ่มตัวเองถูกร้อยละ 78.1 ถึง 85.0 ตลอดจุดวัดผลต่างๆ ผังมิดาโซแลมหายถูกน้อยกว่า คือร้อยละ 46.4 ถึง 61.5 แต่ยังสูงกว่าการเดาสุ่มอยู่มาก งานอีกชิ้นในปี 2021 พบว่าความรุนแรงของภาวะแยกตัวสัมพันธ์กับขนาดของการตอบสนองต่อยาต้านเศร้า เปิดความเป็นไปได้ว่าส่วนหนึ่งของสิ่งที่ดูเหมือนฤทธิ์ยา แท้จริงเป็นผลของการรู้ตัวชัดๆ ว่ามีบางอย่างที่ทรงพลังเพิ่งเกิดขึ้นกับตน ข้อนี้ไม่ใช่ข้อโต้แย้งชายขอบ วงการยอมรับกันเองว่าเป็นปัญหาการออกแบบที่ยังไม่มีทางออก และเป็นแรงผลักดันให้เกิดการทดลองรุ่นใหม่ที่สร้างมาให้ด้านการเดากลุ่มโดยเฉพาะ ภาวะแยกตัวแบบนี้ยังเป็นเหตุผลส่วนหนึ่งที่คีตามีนถูกยอมรับว่ามีโอกาสถูกนำไปใช้ผิดทางเพื่อสันตนาการ คนละเรื่องกับการใช้ทางคลินิกภายใต้การดูแลของแพทย์

สิ่งที่เหลืออยู่หลังข้อควรระวังทั้งหมด คือยาตัวหนึ่งที่ได้ผลต้านเศร้าซึ่งวัดได้อย่างน่าเชื่อถือภายในไม่กี่ชั่วโมงในการทดลองที่มีการควบคุม ผ่านวิถีทางโมเลกุลที่บันทึกไว้ ชัดว่างอกจุดเชื่อมต่อชนิดเดียวกับที่ความเครียดเรื้อรังทำลาย และเป็นประโยชน์ที่มักจะไปภายในไม่กี่วัน เว้นแต่จะมีอะไรมาประคองการเติบโตใหม่นั้นไว้ ทั้งหมดวัดผ่านรูปแบบการทดลองที่การปิดบังข้อมูล เท่าที่หลักฐานที่ดีที่สุดในปัจจุบันบอก ยังห่างไกลจากความรัดกุม

พลิกกลับได้หาก: การทดลองที่ใช้การตรวจสอบความสมบูรณ์ของการปิดบังข้อมูลชนิดผ่านการรับรอง พบว่าขนาดผลต้านเศร้าของคีตามีนตกลงจนเท่าระดับยาหลอกที่ไม่มีฤทธิ์ เมื่อจำกัดการวิเคราะห์ไว้เฉพาะผู้เข้าร่วมที่หายกลุ่มการรักษาของตนไม่ถูก นั่นจะแสดงว่าผลลัพธ์ขึ้นอยู่กับความรู้ตัว ไม่ใช่ตัวยา

แหล่งข้อมูล

- 2000 · Berman RM และคณะ, "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients," Biological Psychiatry — ScienceDirect

- **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](#)
- **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](#)
- **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](#)
- **2019** · Moda-Sava RN และคณะ, "Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation," Science 364, eaat8078 — [Science](#)
- **2025** · "Blinding Integrity in Psychedelic Randomized Clinical Trials: A Systematic Review" — [PubMed](#); และ **2021** · Wilkinson ST และคณะ, "The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects," Nature Communications — [Nature](#)

06. การผ่อนคลายข้อจำกัดในการทำนาย

นักทำแผนที่ที่วาดแผนที่เก่าขึ้นใหม่ไม่ได้ทิ้งสิ่งที่มียูเดิม แม่น้ำยังอยู่ตรงที่แม่น้ำอยู่ แนวชายฝั่งยังอยู่ตรงที่แนวชายฝั่งอยู่ แต่พรมแดนเส้นหนึ่งที่ถือกันว่าตายตัวมานานหลายปี ลากไว้จากการสำรวจครั้งเก่าและไม่เคยทบทวนอีกเลย อาจผิดก็ได้ トラบใดที่ยังไม่มีใครวาดมันใหม่ นักเดินทางทุกคนที่ไว้วางใจแผนที่นั้นก็เดินข้ามเข้าไปในประเทศผิด แนวคิดหนึ่งที่ทรงอิทธิพลเกี่ยวกับวิธีที่ยาไซเคเดลิกส่งผลต่ออารมณ์ ชี้ว่าเรื่องคล้ายกันนี้เกิดขึ้นภายในสมอง ไม่ใช่การเติมสารเคมีเข้าไป แต่คือการคลายแผนที่เก่าที่ยึดแน่นเกินไปลงชั่วคราว เปิดโอกาสให้สมองเห็นพรมแดนที่ตัวเองขีดไว้เมื่อนานมาแล้วและไม่เคยตรวจสอบซ้ำ

สมองไม่ใช่ผู้รับข้อมูลจากประสาทสัมผัสอย่างเฉื่อยชา ในกรอบแนวคิดชั้นนำแนวคิดหนึ่ง มันคือเครื่องจักรแห่งการทำนาย มันสร้างแบบจำลองของโลกและของตัวมันขึ้นมา เทียบสัญญาณที่ไหลเข้ามากับแบบจำลองนั้นตลอดเวลา และปรับแบบจำลองเมื่อความคลาดเคลื่อนมากพอ ภาวะซึมเศร้าในมุมมองนี้ไม่ใช่แค่อารมณ์ที่ตกต่ำ แต่คือแบบจำลองที่แข็งทื่อเกินไป ความเชื่อระดับสูง เช่น "ไม่มีอะไรจะดีขึ้นแล้ว" "ฉันเป็นภาระ" "ความรู้สึกนี้จะอยู่กับฉันตลอดไป" ได้นำหนักความเชื่อมั่นสูงเกิน จนสมองหยุดปรับปรุงมัน แม้หลักฐานที่ไหลเข้ามากจะขัดแย้ง แผนที่ถูกรื้อถอนยิ่งกว่าอาณาเขตจริง

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 ยาไซเคเดลิกกลุ่มเซโรโตนเนอร์จิกลดความแม่นยำ หรือนำหนักความเชื่อมั่น ที่สมองให้กับความเชื่อตั้งต้นระดับสูงของตัวเอง การยึดกุมจึงหลวมลง และสัญญาณที่เคยถูกกดไว้จากระบบสมองส่วนลึก

ซึ่งเกี่ยวกับอารมณ์มากกว่า ส่งผ่านออกมาแรงกว่าปกติ ควรพูดให้ชัดว่านี่คืออะไรและไม่ใช่อะไร REBUS เป็นกรอบแนวคิดเชิงทฤษฎีที่บูรณาการหลายเส้นเข้าด้วยกัน ไม่ใช่การทดลองเดี่ยวๆ ที่มีตัวเลขแบบมา มันคือเลนส์ที่สร้างจากข้อมูลภาพถ่ายสมองที่มีอยู่ก่อน เสนอไว้เป็นกรอบตีความว่าทำไมประสบการณ์จากไซเคเดลิกจึงอาจคลายรูปแบบความคิดซึมเศร้าที่ฝังรากลึกได้ และมันยังไม่ใช่ข้อสรุปสุดท้าย ภายในปี 2023 ผู้เขียนกลุ่มเดิมบางคนออกฉบับแก้ไขแล้ว ขยับแบบจำลองไปเป็นสิ่งที่พวกเขาเรียกว่า REBAS หรือ revised beliefs after psychedelics เป็นการยอมรับว่าสูตรตั้งต้นต้องปรับ ทฤษฎีนี้ยังมีชีวิตและยังถูกถกเถียง และถูกเสนอตรงไปตรงมาในฐานะนั้น

ทฤษฎีนี้อธิบายได้ด้วยว่าทำไมตัวประสบการณ์เอง ไม่ใช่แค่ตัวโมเลกุล จึงอาจสำคัญยาตัวเดียวกันที่ให้ในสภาพแวดล้อมเช่นการรักษาการประคับประคอง กับที่ให้พร้อมการเตรียมใจและการสนับสนุนทางจิตวิทยาอย่างพิถีพิถัน อาจทิ้งผลลัพธ์คนละอย่างไว้ เพราะความเชื่อที่คลายตัวลงชั่วคราวยังต้องถูกจัดระเบียบใหม่ให้กลายเป็นบางอย่างเมื่อการคลายตัวสิ้นสุด และมันจะจัดระเบียบใหม่อย่างไรก็ไม่ได้เกิดขึ้นเองโดยอัตโนมัติ

บทพิสูจน์ที่แท้จริงของทฤษฎีนี้มาจากการทดลองจริง และการทดลองสำคัญครั้งแรกให้ผลลัพธ์ที่ขัดกับคำบอกเล่ายอดนิยมซึ่งภายหลังมันถูกนำไปผูกมัดด้วยโดยตรง

สิ่งที่การทดลองปี 2021 ค้นพบจริง

ในปี 2021 Carhart-Harris และคณะตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine การทดลองแบบปกปิดสองทางระยะเวลาลงสัปดาห์ เปรียบเทียบไซโลไบบิน สารประกอบที่พบในเห็ดบางชนิด กับเอสซิตาโลแพรม ยาด้านเศร้ากลุ่ม SSRI มาตรฐานที่ใช้กันแพร่หลายในคลินิกอยู่แล้ว กลุ่มหนึ่งได้รับไซโลไบบินขนาด 25 มิลลิกรัม สองครั้ง พร้อมการสนับสนุนทางจิตวิทยาและแคปซูลยาหลอกที่ทำให้ดูเหมือนยา SSRI อีกกลุ่มได้รับเอสซิตาโลแพรมทุกวัน พร้อมเซชันยาหลอกสองครั้งที่จำลองแทนเซชันไซโลไบบิน ผลลัพธ์หลักที่ลงทะเบียนไว้ล่วงหน้า อันเป็นตัวชี้วัดเดียวที่การศึกษาทั้งหมดถูกออกแบบและกำหนดขนาดตัวอย่างมาเพื่อตอบ คือการเปลี่ยนแปลงคะแนนในแบบประเมินซึมเศร้ามาตรฐาน QIDS-SR-16 เมื่อครบสัปดาห์ที่หก

ในตัวชี้วัดหลักนั้น ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการรักษาทั้งสองแบบ ไม่ใช่ว่า "ไฮโลไฮบินชนะ" ไม่ใช่ว่า "ไฮโลไฮบินแพ้" แต่แยกไม่ออกทางสถิติจากยา SSRI ที่หน่วยงานกำกับดูแลเชื่อถือและสั่งจ่ายกันมาหลายสิบปี ตัวชี้วัดรองหลายตัวเอนไปทางไฮโลไฮบินจริง ผู้เขียนงานวิจัยและแวดวงวิจัยในวงกว้างก็พูดถึงผลลัพธ์รองเหล่านั้นว่าน่าจับตามอง แต่พาดหัวที่แพร่สะพัดในสื่อทั่วไปว่า "ไฮโลไฮบินเอาชนะยา SSRI ในการรักษาภาวะซึมเศร้า" ไม่ใช่สิ่งที่ผลลัพธ์หลักซึ่งกำหนดไว้ล่วงหน้าแสดงให้เห็น สิ่งที่มันแสดงคือความไม่ด้อยไปกว่าการรักษาที่มีอยู่เดิม ในการศึกษาขนาดเล็กระยะเวลาหกสัปดาห์ นั้นเป็นข้อค้นพบที่มีความหมายในตัวเอง เพราะบ่งชี้ว่าไฮโลไฮบินอย่างน้อยก็สู้กับมาตรฐานการรักษาปัจจุบันได้ แต่มันล่อมตัวกว่าข้อกล่าวอ้างที่ไปถึงบุคลากรชนมากทีเดียว การเล่าผลการทดลองอย่างเข้มงวดต้องถือสองความจริงนี้ไว้ในประโยคเดียวกัน มีแนวโน้มจริงในตัวชี้วัดรอง และไม่มีไม่ได้เปรียบที่มีนัยสำคัญในจุดยุติหลักที่การทดลองถูกออกแบบมาเพื่อทดสอบจริงๆ

การทดลองที่ใหญ่ขึ้นในปีถัดมาเลื่อนคำถามจาก "มันได้ผลหรือเปล่า" ไปเป็น "ต้องแลกด้วยอะไรบ้าง" ในปี 2022 COMPASS Pathways ผู้สนับสนุนจากภาคอุตสาหกรรม ทำงานร่วมกับนักวิจัยฝ่ายวิชาการ รวมถึงนักวิจัยจาก King's College London ตีพิมพ์การทดลองระยะที่ 2b ในผู้ป่วย 233 คนที่เป็นโรคซึมเศร้าที่ต้องการรักษา คือคนที่ผ่านการรักษามาแล้วหลายวิธีและล้มเหลวทุกวิธี ผู้เข้าร่วมถูกสุ่มให้ได้รับไฮโลไฮบินสูตรเฉพาะขนาด 25 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม หรือ 1 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียว พร้อมการสนับสนุนทางจิตวิทยาทุกกลุ่ม มีเพียงขนาด 25 มิลลิกรัมที่ทำให้คะแนนซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม 1 มิลลิกรัม ณ สัปดาห์ที่สาม และความแตกต่างนั้นคงอยู่ต่อเนื่องถึงสัปดาห์ที่ 12 ของการติดตามผล เป็นสัญญาณที่แท้จริงและแปรผันตามขนาดยาสำหรับกลุ่มที่ได้รับปริมาณสูงกว่า

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

ระบุได้ยากกว่าที่การเปรียบเทียบแบบพาดหัวระหว่าง 25 มิลลิกรัมกับ 1 มิลลิกรัม
บอกเป็นนัย

อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และสัญญาณด้านการฆ่าตัวตายในทุกกลุ่ม คือ
ข้อควรระวังที่ถูกอ้างถึงบ่อยที่สุดจากตัวการทดลองเอง ไม่ใช่สิ่งที่นักวิจัยภายนอก
มาพบภายหลัง การทดลองที่พบสัญญาณด้านซึมเศร้าที่แท้จริงและแปรผันตาม
ขนาดยา พร้อมกับอัตราเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 77 ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันทั้ง
233 คน ได้แสดงบางอย่างที่ซับซ้อนกว่า "ยาได้ผล" หรือ "ยาอันตราย" อย่างใดอย่าง
หนึ่งเพียงลำพัง

ใต้การทดลองทั้งสองมีปัญหาเชิงโครงสร้างแบบเดียวกับที่ตามหลอกหลอนคิตามินใน
บทก่อนหน้านี้ ผลทางจิตใจของไซโลไซบินไม่ใช่เรื่องเบา ทั้งการรับรู้ที่เปลี่ยนไปและ
การหลุดออกจากภาวะรู้สึกตัวตามปกติ ผู้เข้าร่วมที่สัมผัสสิ่งเหล่านั้นมักบอกได้เอง
ด้วยความมั่นใจพอสมควรว่าตนไม่ได้รับสารเปรียบเทียบที่ไร้ฤทธิ์ ในการทดลองหนึ่ง
ที่ออกแบบมาเพื่อรักษาการปิดบังข้อมูลไว้โดยเฉพาะ ผู้เข้าร่วมราวร้อยละ 80 ทายถูก
ว่าตนได้รับยาจริงในขนาดปานกลางถึงสูง นี่ไม่ใช่คำโต้แย้งของนักวิจัยคนเดียวที่
ไม่เห็นด้วย มันปรากฏซ้ำในงานทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบหลายชิ้นที่เป็น
อิสระต่อกันเกี่ยวกับไซโลไซบินกับภาวะซึมเศร้า พร้อมข้อกังวลอื่นที่ซ้อนทับเข้ามาอีก
ทั้งขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เล็ก การออกแบบบางส่วนที่เปิดเผย และโครงสร้างกลุ่ม
ควบคุมแบบรอกิว ซึ่งทำให้การสร้างกลุ่มเปรียบเทียบที่ไร้ฤทธิ์จริงเป็นเรื่องยากตั้งแต่
ต้นทาง บทวิจารณ์เชิงระเบียบวิธีในปี 2025 ระบุว่า การเสียการปิดบังข้อมูลในทาง
ปฏิบัติเป็นปัญหาที่ยังเปิดกว้างและแก้ไม่ตกในการออกแบบการทดลองไซเคเดลิก
เป็นปัญหาที่วงการยังหาทางอ้อมไม่ได้ ผลที่ตามมาไม่ใช่ว่าการทดลองเหล่านี้ไม่พบ
อะไรจริงเลย แต่คือยังไม่มีกรอบการออกแบบใดในปัจจุบันที่แยกผลทางเภสัชวิทยาด้าน
ซึมเศร้าออกจากผลของการที่ผู้เข้าร่วมรู้ตัวชัดเจนว่ามีบางอย่างเกิดขึ้นได้อย่าง
สมบูรณ์

สิ่งที่ยังยืนอยู่หลังข้อควรระวังทั้งหมด มีสี่อย่าง แบบจำลองเชิงทฤษฎีที่ยังอยู่ระหว่าง
การแก้ไข ว่าทำไมการคลายความเชื่อที่สมองมั่นใจที่สุดจึงอาจบรรเทาภาวะซึมเศร้าที่
ก่อขึ้นจากความเชื่อที่ยึดแน่นเกินไป การทดลองขนาดใหญ่ที่เอาชนะยาต้านเศร้า
มาตรฐานไม่ได้ในตัวชี้วัดหลักของตัวเอง ทั้งที่พาดหัวข่าวบอกตรงกันข้าม การทดลอง

ที่สองซึ่งใหญ่กว่าและพบสัญญาณแปรผันตามขนาดยาที่แท้จริง แลกมาด้วยอัตราเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 77 และสัญญาณการฆ่าตัวตายในทุกกลุ่ม และสิ่งที่ร้อยละอยู่ในทุกเรื่องนี้ คือปัญหาการบิดเบ่งข้อมูลที่วงการเองก็ยังไม่ตก

พลิกกลับได้หาก: มีการทดลองที่ใช้วิธีบิดเบ่งข้อมูลซึ่งผ่านการตรวจสอบแล้วว่าได้ผลจริง คือผู้เข้าร่วมแยกไซโลไซบินจริงออกจากยาหลอกไม่ได้ที่น่าเชื่อถือ และทำซ้ำผลต้านซึมเศร้าที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้ในขนาดที่เทียบเคียงกับการทดลองที่ไม่ได้บิดเบ่งข้อมูลอย่างสมบูรณ์ นั่นจะแสดงว่าประโยชน์ไม่ได้ขึ้นกับการที่ผู้เข้าร่วมรู้ว่าตนอยู่กลุ่มไหน

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](#)
- **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](#)
- **2022** · Goodwin GM และคณะ, "Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression," New England Journal of Medicine 387:1637-1648 — [NEJM](#)
- **2025** · "Commentary on Methods for Addressing Functional Unblinding and Mechanistic Uncertainty in Clinical Trials of Psychedelic-Assisted Treatments," Current Treatment Options in Psychiatry — [Springer](#)

07. คณิตศาสตร์แห่งความผิดหวัง

เซลล์ประสาทเซลล์นั้นไม่ยิงสัญญาณตอนน้ำผลไม้แต่ละลิ้น มันยิงตอนเสียงสัญญาณดังขึ้น ก่อนน้ำผลไม้จะมาถึงด้วยซ้ำ ฉากคือลิงตัวหนึ่งบนเก้าอี้สำหรับไพรมेट ขั้วไฟฟ้าเส้นเล็กหยั่งลงกลางสมอง เข้าไปในกลุ่มเซลล์ที่ ventral tegmental area โครงสร้างขนาดเท่าลูกวอลนัทฝังอยู่ใกล้ยอดก้านสมอง เสียงสัญญาณดัง อีกไม่กี่ร้อยมิลลิวินาทีต่อมา หยดน้ำแอปเปิลตกลงบนลิ้นลิง ขั้วไฟฟ้าฟังเซลล์ประสาทอยู่เซลล์เดียว และสิ่งที่มันได้ยินนั้นแปลก ข้อสังเกตนี้ Wolfram Schultz นักสรีรวิทยาประสาทแห่ง Cambridge ตีพิมพ์เมื่อวันที่ 14 มีนาคม 1997 ร่วมกับนักทฤษฎีการคำนวณ Peter Dayan และ P. Read Montague งานชิ้นนี้รื้อความเข้าใจของประสาทวิทยาศาสตร์ที่มีต่อสารสื่อประสาทหลักตัวหนึ่งของสมองใหม่ทั้งหมด

เซลล์ประสาทโดปามีนไม่ได้รายงานว่าสิ่งหนึ่งให้ความรู้สึกดีแค่ไหน มันรายงานว่าการคาดเดาก่อนหน้าของสมองผิดไปมากแค่ไหน เรื่องเล่าดั้งเดิมเรียบง่ายกว่านั้น และกลายเป็นว่าผิด แต่ผิดในแบบที่น่าสนใจ โดปามีนเคยถูกวางไว้เป็นสารเคมีแห่งความสุขของสมอง รางวัลเข้ามา โดปามีนพุ่งขึ้น ความสุขเกิดขึ้น ข้อมูลที่ Schultz บันทึกตรงจากเซลล์สร้างโดปามีนเซลล์เดียวในลิงแสมระหว่างทำการกิจรับรางวัลเป็นน้ำผลไม้ เล่าเรื่องคนละเรื่องและแม่นยำกว่า นักประสาทวิทยาเรียกปริมาณนี้ว่า ความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัล (reward prediction error) ย่อว่า RPE เป็นค่าตัวเลขที่มีทั้งบวกและลบ คำนวณทุกขณะ บอกว่าโลกเพ่งให้รางวัลมามากกว่า น้อยกว่า หรือพอดีกับที่คาดไว้

รูปแบบนี้มีสามลักษณะ และทุกลักษณะมีความหมาย รางวัลที่มาถึงโดยไม่มีการบอกล่วงหน้าเลย เช่น น้ำผลไม้ที่ไม่มีเสียงสัญญาณเตือน ทำให้เซลล์ประสาทโดปามีนยิงกระชากขึ้นเหนืออัตราปกติขณะพัก นั่นคือความคลาดเคลื่อนเชิงบวก ดีกว่าที่คาดไว้ พอเสียงสัญญาณทำนายน้ำผลไม้ได้แม่นยำ และสัตว์ผ่านการทดลองมากพอจนเรียนรู้ความเชื่อมโยงนั้นแล้ว การตอบสนองต่อน้ำผลไม้เองหายไป เซลล์ยิงตามปกติขณะพักเท่านั้น เพราะน้ำผลไม้เป็นไปตามคาดพอดี ความคลาดเคลื่อนเป็นศูนย์ ไม่มีอะไรต้องรายงาน และเมื่อเสียงสัญญาณดังขึ้นแต่น้ำผลไม้ไม่มา อัตราการยิงดังลงต่ำกว่าระดับพื้นฐาน บางครั้งหยุดสนิท พอตีในจังหวะที่น้ำผลไม้ควรปรากฏ นั่นคือความ

คลาดเคลื่อนเชิงลบ ร่องรอยทางประสาทของเสียวินาที่ที่ความคาดหวังเฉพาะเจาะจงหนึ่งไม่เป็นจริง เซลล์ประสาทที่นิ่งเงียบตลอดช่วงได้รางวัล แต่ดังลงทันทีเมื่อรางวัลหายไป กำลังเข้ารหัสความผิดหวังในความหมายที่ตรงตัวที่สุด

รูปแบบสามส่วนนี้ตรงกันเกือบเป๊ะกับวัตถุทางคณิตศาสตร์ที่มีอยู่ก่อนแล้วในสาขาที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลย และนั่นคือสิ่งที่ทำให้บทความปี 1997 เป็นมากกว่าข้อเท็จจริงทางกายวิภาคที่น่าสนใจเฉยๆ สาขานั้นคือ reinforcement learning แขนงหนึ่งของวิทยาการคอมพิวเตอร์ที่ศึกษาว่าระบบควรปรับพฤติกรรมอย่างไรเมื่อผลลัพธ์ไม่ตรงกับที่ทำนายไว้ อัลกอริทึมที่เกี่ยวข้องชื่อ temporal-difference learning ตัวแปรหลักของมันถูกนิยามแบบเดียวกับที่สัญญาณโดปามีนทำตัวเป๊ะ คือผลต่างระหว่างรางวัลที่ได้รับจริงกับรางวัลที่คาดหวัง คำนวณทุกขั้นตอน แล้วเอาไปปรับการทำนายครั้งถัดไป Schultz, Dayan และ Montague แสดงให้เห็นว่าการยิงสัญญาณของโดปามีนไม่ได้แค่คล้ายตัวแปรนี้อย่างหลวมๆ มันติดตามตัวแปรนั้นจริง รวมถึงรายละเอียดที่ละเอียดอ่อนกว่า พอสัตว์เรียนรู้ว่าเสียงสัญญาณทำนายน้ำผลไม้ สัญญาณโดปามีนไม่ค้างอยู่ที่จังหวะได้รางวัลอีก มันเคลื่อนถอยหลังไปตามเวลา ที่ละการทดลอง ห่างจากรางวัล ไปเกาะที่สัญญาณบ่งชี้แรกสุดที่ทำนายรางวัลได้อย่างเชื่อถือได้ สมองไม่ได้ให้รางวัลแก่ผลลัพธ์ สมองกำลังแก้พยากรณ์ และโดปามีนคือร่องรอยทางเคมีของการแก้ นั่นแหละกำลังเกิดขึ้น

ความหวังเมื่อมองแบบนี้ไม่ใช่อารมณ์ที่ลอยอยู่แถวอก มันคือการคาดการณ์สุดๆ เกี่ยวกับรางวัลในอนาคต ที่กลุ่มเซลล์ประสาทประคองไว้ด้วยการเทียบสิ่งที่คาดหวังกับสิ่งที่โผล่มาจริงอยู่ตลอดเวลา และตรวจสอบได้ถึงระดับการยิงสัญญาณของเซลล์เดียวในหน่วยมิลลิวินาที นี่คือการที่โดปามีนกำลังทำในช่วงเวลาแห่งความหวัง ความผิดหวังคือการคำนวณเดียวกัน กลับเครื่องหมาย ไม่ใช่อารมณ์ที่แปะเข้ามาจากนอกการคำนวณ แต่คือตัวการคำนวณเองตอนที่ผลออกมาเป็นลบ คนที่พูดว่า "ฉันตั้งความหวังไว้สูงไปหน่อย" กำลังบรรยายอะไรที่ตรงตัวยิ่งกว่าที่วลีนั้นฟังดู คือการคาดการณ์จริงๆ ที่กลุ่มเซลล์ประสาทกลางสมองแบกมาข้างหน้า แล้วต้องถูกแก้ไขตรงกับประสบการณ์

ประสาทวิทยาศาสตร์ยังไม่ถึงข้อสรุปที่แน่ชัด และการจบเรื่องตรงนี้ให้เรียบร้อยคงไม่ใช่ตรงนัก งานวิจัยสายที่สอง นำโดย Kent Berridge และ Terry Robinson แห่ง University of Michigan ใช้เวลาหลายสิบปีเสนอว่าหน้าที่หลักของโดปามีนเป็นอย่าง

อื่น ไม่ใช่การเรียนรู้ และไม่ใช่ความสุขด้วย แต่เป็นสิ่งที่พวกเขาเรียกว่า incentive salience หรือพูดง่ายๆ ว่า "ความอยาก" (wanting) ในการทดลองของพวกเขา ยาที่เข้าไปจัดการโดปามีนเปลี่ยนได้ว่าสัตว์จะพยายามหนักแค่ไหนเพื่อให้ได้รางวัล โดยไม่เปลี่ยนสัญญาณทางสีหน้าและท่าทางที่บ่งบอกความเพลิดเพลินเมื่อได้รางวัลนั้นมาแล้ว เทียบได้กับสีหน้ายิ้มหรือเลียริมฝีปากด้วยความพอใจ ที่ใช้เป็นตัวแทนของ "ความชอบ" (liking) ในเชิงสุนิยม ความอยากกับความชอบแยกออกจากกันได้ด้วยวิธีทางเภสัชวิทยา และตามมุมมองนี้ ทั้งสองอย่างต่างก็ไม่ใช่สิ่งเดียวกับสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลที่ Schultz บันทึกไว้ วงการจึงถกเถียงกันที่เป็นไปได้สามแบบสำหรับโมเลกุลตัวเดียวกันไว้พร้อมกัน ความชอบ การเรียนรู้ ความอยาก ตึงกันอยู่และยังหาข้อยุติไม่ได้ ไม่ใช่เรื่องเล่าเดียวที่ปิดจบแล้ว ใครก็ตามที่เล่าเรื่องโดปามีนราวกับมันจบสมบูรณ์ กำลังข้ามข้อโต้แย้งทางวิทยาศาสตร์จริงๆ ที่ยังถกกันอยู่ในห้องแล็บทั้งสองฝั่งแอตแลนติก

เมื่อการคาดการณ์หยุดอัปเดต

ในกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้า สัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลที่ลดลง เล็กกลงแบบราบกว่า และตอบสนองต่อช่องว่างระหว่างสิ่งที่คาดไว้กับสิ่งที่เกิดขึ้นจริงน้อยลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี เดิมพันทางคลินิกของข้อถกเถียงนี้คมขึ้นในปี 2018 เมื่อ Kumar และคณะนำผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดรุนแรงเข้าเครื่องสแกน fMRI ให้ทำภารกิจการเรียนรู้แบบเสริมแรง พร้อมติดตามสัญญาณที่คำนวณได้ ทั้งใน striatum บริเวณประมวลผลรางวัลที่รับสัญญาณโดปามีนจำนวนมากจากสมองส่วนกลาง และในเส้นทางเชื่อมระหว่าง striatum กับ ventral tegmental areaเอง ความที่นั่นไม่คงที่ มันแปรตามจำนวนครั้งของอาการซึมเศร้าที่แต่ละคนเคยเป็นมา ยิ่งประวัติยาวยิ่งแย่ และสัญญาณ RPE ที่อ่อนกว่ายังสัมพันธ์กับการตอบสนองที่แย่กว่าต่อการบำบัดความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy) ในเวลาต่อมา ซึ่งเป็นการบำบัดด้วยการพูดคุยที่ต้องอาศัยความสามารถของผู้ป่วยในการสังเกตและปรับปรุงการคาดการณ์ที่มีต่อโลก

อ่านตรงๆ ความรู้สึกราบเรียบที่คนเป็นซึมเศร้ามักบรรยายถึงจึงมีคำอธิบายเชิงกลไกที่เฉพาะเจาะจง ไม่ใช่แค่อารมณ์หม่นที่ซ่อนทับอยู่บนความคิดปกติ แต่เป็นการ

เปลี่ยนแปลงในอัตราที่สัญญาณพยากรณ์หลักของสมองปรับตัวเอง เมื่อเรื่องดีเกิดขึ้นหรือไม่เกิดขึ้น ถ้าเซลล์ประสาทที่ควรกระชากขึ้นเมื่อเจอข่าวดีที่ไม่คาดคิดแทบไม่ยับยั้ง ความรู้สึกที่ว่า "ไม่มีอะไรต่างไปจากเดิม ไม่มีอะไรรู้สึกที่สำคัญ" ก็ไม่ใช่ความล้มเหลวของกำลังใจหรือการบิดเบือนการตัดสินใจ มันคือการหลั่งที่วัดได้ในระบบซึ่งในสมองที่ไม่ซึมเศร้าถูกสร้างมาให้สะดุ้งตื่นกับการปรับข้อมูลแบบนี้พอดี สัญญาณที่ที่อลงนี้ไม่ได้พบเฉพาะในโรคซึมเศร้า ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกันในการประมวลผลความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลถูกรายงานในโรคจิตเภทด้วย และการวิเคราะห์ห่อภิมาณปี 2019 ใน Translational Psychiatry วางข้อค้นพบใน striatum นี้ไว้ในภาพที่กว้างกว่า เป็นรูปแบบความผิดปกติของวงจรรางวัลที่จำเพาะเพียงบางส่วน ครอบคลุมทั้งกลุ่มโรคทางอารมณ์และโรคจิต ข้อค้นพบนี้จริงและทำซ้ำได้ในระดับกลุ่ม แต่ยังไม่ใช่วิธีสำหรับวินิจฉัยโรคซึมเศร้าเพียงอย่างเดียว

ไม่มีอะไรในนี้ลดทอนความหวังให้เหลือแค่สารเคมี และไม่มีอะไรลดทอนความผิดหวังให้เหลือแค่ความผิดปกติ มันวางทั้งสองอย่างไว้ในระบบที่วัดได้ ที่ปรับตัวตามกฎซึ่งเขียนออกมาได้ และในบางคน ในบางช่วงเวลา ระบบนี้ปรับตัวน้อยกว่าที่ควร

ขนาดของสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายไม่ได้ขึ้นกับว่าผลลัพธ์แย่มากแค่ไหน ในเชิงสัมบูรณ์ แต่ขึ้นกับช่องว่างระหว่างสิ่งที่คาดไว้กับสิ่งที่มาถึงจริง นั่นคือเหตุผลที่ความผิดหวังบางครั้งรู้สึกไม่ได้สัดส่วนกับสิ่งที่ก่อมันขึ้น ความสะดุดเล็กๆ ที่ตามหลังความคาดหวังอันเชื่อมั่นเต็มที่ สร้างสัญญาณลบได้ใหญ่กว่าความสูญเสียก้อนโตที่เตรียมใจไว้แล้วเสียอีก นี่ไม่ใช่ความไร้เหตุผลที่แปะทับการคำนวณ มันคือการคำนวณที่ทำงานตรงตามที่ออกแบบไว้ บนมาตราส่วนที่ปรับเทียบตามความคาดหวัง ไม่ใช่ตามความรุนแรงที่วัดจากภายนอก ข้อความที่เจ็บปวดหายไปจากคนที่เรามั่นใจว่าเขาต้องตอบ จึงลงทะเลเป็นในระบอบนี้เป็นเหตุการณ์ที่แหลมคมกว่าความสูญเสียที่มองเห็นมาแต่ไกลและทำใจไว้นานแล้วก่อนมันจะเกิด

พลิกกลับได้หาก: การศึกษาที่มีกำลังทางสถิติเพียงพอและได้รับการทำซ้ำโดยอิสระ พบว่าสัญญาณความคลาดเคลื่อนในการทำนายรางวัลใน striatum หรือ midbrain ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดรุนแรง ไม่ต่างจากกลุ่มควบคุมสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อจับคู่จำนวนครั้งของอาการ สถานะการใช้ยา และการ

ออกแบบภารกิจให้ตรงกันเหมาะสมแล้ว อันจะแสดงว่าข้อค้นพบเรื่อง RPE ที่ที่ลงเป็นผลจากปัจจัยกวน ไม่ใช่คุณลักษณะจริงของภาวะซึมเศร้า

แหล่งข้อมูล

- **1997** · Schultz, Dayan & Montague, "A Neural Substrate of Prediction and Reward" — [Science](#)
- **2016** · Schultz, "Dopamine reward prediction error coding" — [Dialogues in Clinical Neuroscience](#)
- **2018** · Kumar et al., "Impaired reward prediction error encoding and striatal-midbrain connectivity in depression" — [Neuropsychopharmacology / Nature](#)
- **2018** · "Neural correlates of weighted reward prediction error during reinforcement learning classify response to cognitive behavioral therapy in depression" — [Science Advances](#)
- **2019** · "Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit" — [Translational Psychiatry](#)

08. ตรรกะของการยอมแพ้

ในปี 1967 ที่ University of Pennsylvania Martin Seligman และ Steven Maier ทำการทดลองกับสุนัขสองชุด และผลของมันจะอยู่ในตำราจิตวิทยาเบื้องต้นแทบทุกเล่มที่พิมพ์ออกมาตลอดห้าสิบปีถัดจากนั้น ระยะแรก สุนัขถูกรัดสายรัดไว้และโดนไฟฟ้าช็อตเป็นชุดๆ กลุ่มหนึ่งหยุดไฟได้เองด้วยการใช้จมูกกดแผง กลุ่มที่สองถูกจับคู่ไว้กับกลุ่มแรก โดนไฟเท่ากันทุกประการในจังหวะเดียวกัน แต่ทำอะไรก็ไม่เปลี่ยนอะไรเลย ไฟหยุดต่อเมื่อสุนัขกลุ่มแรกกดแผงหยุดมันเท่านั้น ตามจังหวะที่สุนัขตัวที่ถูกจับคู่ไม่มีทางแตะต้องได้ กลุ่มที่สามไม่โดนช็อตเลย ต่อมาทั้งสามกลุ่มถูกย้ายไปกล่องกระโดดหนี (shuttle box) ห้องสองช่องแบบง่ายๆ มีสิ่งกั้นเดียวๆ คั่นกลาง หนีไฟช็อตรอบใหม่ได้ด้วยการกระโดดข้ามสิ่งกั้นนั้น ไม่ต้องทำอะไรมากกว่านั้น สุนัขที่เคยควบคุมไฟช็อตรอบแรกได้เรียนรู้จะกระโดดข้ามแทบจะทันที สุนัขที่ไม่เคยโดนช็อตก็เช่นกัน ส่วนสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่ กลุ่มที่ไฟช็อตครั้งก่อนควบคุมไม่ได้เลยนั้น ส่วนใหญ่ไม่กระโดด พวกมันนอนหมอบลง ร้องคราง รับไฟช็อตไว้ แทนที่จะข้ามสิ่งกั้นที่ในทางกายภาพแล้วข้ามง่ายเหลือเกิน

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 อีกสองกลุ่มแทบไม่มีตัวไหนเป็นแบบนั้นเลย ผลนี้ไม่ใช่อาการตื่นตระหนกครั้งเดียวจบ เพราะยังพบในสุนัข 5 จาก 6 ตัวที่นำมาทดสอบซ้ำเมื่อครบหนึ่งสัปดาห์ให้หลัง การทดลองชุดที่สองแสดงอีกว่าสุนัขที่เคยมีประสบการณ์กับไฟช็อตที่ควบคุมได้มาก่อนจะรอดจากภาวะนี้ แม้ภายหลังจะไปเจอไฟช็อตที่หนีไม่ได้ก็ตาม ราวกับบทเรียนเรื่องการควบคุมที่ได้มาก่อนหน้าถูกเก็บสะสมไว้และพกดติดตัวมาใช้ต่อ

Seligman และ Maier ตีความว่าสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่ได้เรียนรู้บางอย่าง คือเรียนรู้ว่าการกระทำของพวกมันไม่มีผลอะไร นั่นคือเวอร์ชันที่ถูกบรรจุลงตำราเรียน ภาวะนี้ ซึ่ง

ภายหลังถูกเรียกว่า ภาวะสิ้นหวังที่เกิดจากการเรียนรู้ (learned helplessness) ถูกวางกรอบไว้ว่าเป็นความเชื่อที่ได้มาจากประสบการณ์ซ้ำๆ ของความไร้ผล และลามไปถึงสถานการณ์ใหม่ที่ความไร้ผลนั้นใช้ไม่ได้แล้ว เป็นความคิดที่งมงายและรบกวนใจไปพร้อมกัน และวางทาบลงบนประสบการณ์ของมนุษย์ได้พอดี ภาวะซึมเศร้าตามคำอธิบายนี้คือจิตใจที่เรียนรู้ว่าถูกต้องในเรื่องหนึ่งว่าความพยายามไร้ประโยชน์ แล้วเอาบทเรียนนั้นไปใช้ผิดที่ผิดทางกับเรื่องอื่นทั้งหมด "ภาวะสิ้นหวังที่เกิดจากการเรียนรู้" มีความหมายเท่านี้มาตลอดหลายสิบปี

มันกลับตาลปัตรไปหมด และคนที่สรุปเช่นนั้นในที่สุดคือสองคนที่คิดมันขึ้นมาเอง

การพลิกกลับ และสิ่งที่แท้จริงซ่อนอยู่เบื้องหลัง

ในปี 2016 Maier และ Seligman พลิกทิศทางการเป็นเหตุเป็นผลที่เป็นแกนกลางของทฤษฎีตัวเอง ในบทความชื่อ "Learned Helplessness at Fifty: Insights From Neuroscience" ที่ตีพิมพ์ในวารสาร Psychological Review ทั้งคู่กลับไปทบทวนข้อค้นพบเมื่อห้าสิบปีก่อน โดยอาศัยงานวิจัยประสาทในสัตว์ฟันแทะที่สะสมมาหลายทศวรรษระหว่างนั้น ส่วนใหญ่มาจากห้องแล็บของ Maier เอง ภาวะเฉื่อยชาอันไม่ใช่สิ่งที่เรียนรู้มาเลยแม้แต่น้อย พวกเขาแย้งในตอนนี่ว่ามันคือสภาวะตั้งต้น สิ่งเราที่ไม่พึงประสงค์ ยึดเยื้อ และควบคุมไม่ได้ ไปกระตุ้นการทำงานของเซโรโทนินใน dorsal raphe nucleus กลุ่มเซลล์เล็กๆ ในก้านสมองที่เป็นแหล่งผลิตสำคัญของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน และการกระตุ้นนั้นอย่างเดียวก็น่าจะก่อรูปแบบพฤติกรรมทั้งหมดของภาวะสิ้นหวังขึ้นมา คือเคลื่อนไหวน้อยลง สำรขว้างน้อยลง ความอยากอาหารแบนราบ ตอบสนองต่อรางวัลที่ลดลง ไม่ต้องมีความเชื่อมโยงใดถูกสร้างขึ้น ไม่ต้องมีบทเรียนใดถูกสรุป คำตอบพื้นฐานของระบบประสาทต่อภัยคุกคามที่ยึดเยื้อและควบคุมไม่ได้คือการปิดตัวลง และมันจะทำเช่นนั้นไม่ว่าสัตว์ตัวนั้นจะสรุปอะไรเกี่ยวกับโลกไว้หรือไม่

หลักฐานเรื่องนี้ไม่ได้เป็นแค่ความสัมพันธ์เชิงสหสัมพันธ์ การทำลายเนื้อเยื่อ dorsal raphe nucleus คือทำลายเสียหายทางกายภาพให้กับมันโดยตรง ลบรูปแบบพฤติกรรมสิ้นหวังแบบคลาสสิกออกไปทั้งหมด ทั้งที่สัตว์ยังเจอกับตัวกระตุ้นความเครียดที่ควบคุมไม่ได้ตัวเดิมที่ปกติจะก่อภาวะนั้นขึ้นมาอยู่ การปิดกั้นการหลั่ง

เซโรโตนินจาก dorsal raphe ด้วยวิธีทางเภสัชวิทยาให้ผลเหมือนกัน หากภาวะเฉื่อยชาต้องอาศัยความเชื่อมโยงที่เรียนรู้มา การเอานิวเคลียสจุดเดียวในก้านสมองออกไปก็ไม่ควรกระทบมัน แต่การเอานิวเคลียสจุดนี้ออกกลับปิดภาวะเฉื่อยชาลงเกือบสนิท นั่นคือลายเซ็นของปฏิกิริยาสะท้อนที่เดินสายไว้ตั้งแต่ต้น ไม่ใช่ของบทเรียน

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

ตรงนี้ควรหยุดคิดให้ถี่ถ้วน เพราะอ่านผิดได้ง่าย และการอ่านผิดก่อความเสียหายจริง การหยาบวงจรนี้ไปสรุปว่าคนที่กำลังสิ้นหวังเป็นเพียงคนที่ "เรียนรู้กลไกควบคุมนั้นไม่สำเร็จ" คือการบิดเบือนอย่างร้ายแรง รวากับความสามารถในการกระทำที่สงบและทำงานได้ปกติคือสภาวะพักตามธรรมชาติที่จิตใจแข็งแกร่งกว่าหรือมีวินัยกว่ายอมไปถึง และการที่มันขาดไปคือความบกพร่องส่วนตัวของใครคนหนึ่ง ข้อค้นพบปี 2016 บอกเกือบตรงข้าม ภาวะเฉื่อยชาไม่ใช่ความบกพร่องเมื่อวัดกับสภาวะตั้งต้นตามธรรมชาติของการกระทำที่มั่นใจ มันคือสภาวะตั้งต้นนั่นเอง การปิดตัวของ dorsal raphe ไม่ใช่ความผิดปกติ แต่คือสิ่งที่ระบบประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดทำโดยปริยายเมื่อเจอภัยคุกคามที่ยืดเยื้อและควบคุมไม่ได้ ทั้งสุนัขและมนุษย์รวมอยู่ด้วย ในทางชีววิทยา สิ่งที่ผิดแผกไม่ใช่การปิดตัว สิ่งที่ผิดแผก สิ่งที่ต้องสร้างขึ้นทีละ

วจนแล้วคำไว้วางยแรงตลอดเวลา คือกลไกควบคุมที่กันไม่ให้การปิดตัวนั้นเกิด คนที่ไม่เคยมีประสบการณ์การควบคุมจริงมากพอ หรือคนที่เบรกจาก vmPFC ไปยัง raphe ไม่ทำงานไม่ว่าด้วยเหตุใด ไม่ได้กำลังล้มเหลวในเรื่องง่ายๆ ที่คนอื่นทำได้โดยไม่ต้องออกแรง สิ่งที่เราเขาขาดคือกลไกดช่มที่ต้องเรียนรู้เอา สำหรับปฏิกิริยาที่ลึกลงไป แล้วเป็นเรื่องสามัญของทั้งสปีชีส์

ไม่ใช่ในวิทยาศาสตร์ทุกคนยอมรับว่าทฤษฎีอายุห้าสิบปีนี้ถูกล้มไปโดยสมบูรณ์ บทวิจารณ์ปี 2021 ฉบับหนึ่งได้กลับการพลิกกลับนี้ตรงๆ ว่า "ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่ Seligman และ Maier ใช้ในการคิดทบทวนใหม่ เพื่อปฏิเสธการมีอยู่ของภาวะสิ้นหวังที่ 'เกิดจากการเรียนรู้' " และตั้งข้อสังเกตว่าข้อมูลลงจรประสาทในสัตว์ฟันแทะส่วนใหญ่มาจากสายห้องแล็บของ Maier เอง มากกว่าจะมาจากการทำงานอย่างอิสระในระดับที่จำเป็นต่อการล้มกรอบคิดเดิมที่ยืนมาห้าทศวรรษ นี่เป็นข้อโต้แย้งเชิงระเบียบวิธีที่ยุติธรรม ไม่ใช่เสียงชายขอบ และแปลว่าคำอธิบายที่ยก dorsal raphe เป็นคำตั้งต้นควรถือเป็นคำอธิบายที่ดีที่สุดเท่าที่มีในตอนนี ไม่ใช่ข้อสรุปที่ปิดตายแล้ว การทดลองสุนัขปี 1967 เองก็เคยผ่านการหักล้างคำอธิบายทางเลือกที่ชัดเจนอันหนึ่งมาแล้ว ที่ว่าสุนัขกลุ่มที่ถูกจับคู่แค่ถูกเสริมแรงให้อยู่นิ่ง หรือปรับตัวทางร่างกายให้ชินกับไฟช็อตไปเอง เพราะผลของการรบกวนยังคงอยู่แม้ในสุนัขที่ถูกทำให้เป็นอัมพาตด้วย curare ระหว่างช่วงไฟช็อตที่หนีไม่ได้ และแม้เมื่อเพิ่มความแรงของไฟช็อตขึ้น คำอธิบายทางเลือกข้อนั้นถูกตัดทิ้งตั้งแต่ปี 1967 ในบทความฉบับเดียวกันที่ต้องรออีกห้าสิบปีและเครื่องมือวิจัยอีกชนิดหนึ่ง คือวงจรสมองแทนที่จะเป็นพฤติกรรมอย่างเดียว ก่อนที่ผู้เขียนคนเดิมจะตั้งคำถามว่าผลลัพธ์นั้นแท้จริงหมายความว่าอะไร

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

แหล่งข้อมูล

- **1967** · Seligman & Maier, "Failure to Escape Traumatic Shock" — ฉบับเต็ม, [Journal of Experimental Psychology](#)
- **2016** · Maier & Seligman, "Learned Helplessness at Fifty: Insights From Neuroscience" — [Psychological Review](#), ฉบับเต็ม PDF
- **2021** · "Is Learned Helplessness Learned: Comments on the Rethinking of the Theory of Learned Helplessness" — [Journal of Psychological Science, ECNU](#)
- **1978** การปรับทฤษฎีใหม่ กล่าวถึงในบทความย้อนมองปี **2026** เรื่อง "Let's Talk About Learned Helplessness" — themichaelnolan.substack.com
- คำวิจารณ์ต่อการตัดคำอธิบายทางเลือกแบบ competing-response ในปี 1967: "Comments on 'Learned helplessness: Theory and evidence' by Maier and Seligman" — [ResearchGate](#)

09. การเปรียบเทียบสภาพแวดล้อมใหม่

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 เป็นการวิเคราะห์ห่อถักแบบเครือข่าย (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

ค่าลบในบริบทนี้แปลว่าอาการน้อยลง และขนาดราว 0.5 ถึง 0.6 นับเป็นอิทธิพลระดับปานกลางตามหลักเกณฑ์ที่ใช้กันทั้งในวงการจิตวิทยาและการแพทย์ เล็กกว่าความต่างระหว่างเข้าที่แข็งแรงกับเข้าที่บาดเจ็บหนัก แต่ก็ไม่ใช่ขนาดเล็กน้อยหรือไร้ความหมาย การฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและโยคะยังมีอัตราการยอมรับ (acceptability) สูงที่สุดในบรรดารูปแบบที่ศึกษา คือคนถอนตัวกลางคันน้อยที่สุด เรื่องนี้สำคัญกับการรักษาที่ได้ผลก็ต่อเมื่อคนไข้ทำต่อเนื่องเท่านั้น ผู้เขียนงานวิจัยปี 2024 ดัดข้อจำกัดสำคัญไว้กับตัวเลขของตัวเอง พิมพ์อยู่ในบทความ ไม่ใช่คำที่ผู้วิจารณ์ภายนอกเติมเข้ามาทีหลัง ความเชื่อมั่นต่อค่าประมาณของการเดิน/วิ่งจ็อกกิ้งอยู่ในระดับต่ำ ความเชื่อมั่นต่อการเปรียบเทียบอื่นอีกหลายรายการอยู่ในระดับต่ำมาก นี่ไม่ใช่การกันเหนียวไว้ก่อนเชิงกฎหมาย แต่สะท้อนคุณลักษณะจริงของหลักฐานที่มีอยู่ การทดลองในสาขานี้มักมีขนาดเล็ก และการทดลองขนาดเล็กในงานวิจัยด้าน

สุขภาพจิตมีแนวโน้มที่บันทึกไว้ชัดแล้วว่ารายงานผลใหญ่กว่าการทดลองขนาดใหญ่ที่คุมเข้มกว่า

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 ตัวเลขแยกอีกตัวที่บอกว่าต้องมีงานวิจัยที่ไม่พบผลใดๆ (null-result) ซุกอยู่โดยไม่ถูกตีพิมพ์อีกกี่ชิ้น จึงจะล้มข้อค้นพบนี้ได้ทั้งหมด ดูเฉพาะตัวเลขนี้ตัวเดียว วงการนี้ประเมินประโยชน์ของการออกกำลังกายต่ำไปเสียด้วยซ้ำ แต่ประเด็นที่กว้างกว่าของ Kvam และของการทบทวน

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

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

การอดนอนโดยสิ้นเชิงคืนเดียว คือตื่นตลอดทั้งคืนโดยไม่งีบเลย ทำให้ผู้ป่วยซึมเศร้า ราว 40 ถึง 60 เปอร์เซ็นต์ตอบสนองแบบต้านซึมเศร้าอย่างวัดผลได้ อัตราตอบสนองเฉลี่ยรวมใกล้ 50 เปอร์เซ็นต์ จากการทดลองที่รวบรวมไว้ในงานวิเคราะห์อภิมานปี 2021 ที่ตีพิมพ์ใน Frontiers in Psychiatry การแทรกแซงแบบนี้ให้ผลเร็วกว่าการออกกำลังกาย และในแง่หนึ่งก็แปลกกว่า นี่ไม่ใช่การยับยั้งเล็กน้อย ในกลุ่มที่ตอบสนอง อารมณ์ดีขึ้นได้ภายในไม่กี่ชั่วโมง ยาต้านซึมเศร้ามาตรฐานตัวไหนก็เทียบกรอบเวลานี้ไม่ได้ เพราะการรักษาด้วยยาส่วนใหญ่ต้องใช้สองถึงหกสัปดาห์กว่าจะเห็นผลเต็มที่ ข้อแม้ซ่อนอยู่ในครึ่งหลังของข้อค้นพบเดียวกัน การดีขึ้นนั้นประปราย หลังนอนพักฟื้นเพียงคืนเดียว คนที่เคยตอบสนองมากถึง 83 เปอร์เซ็นต์กลับไปสู่สภาวะซึมเศร้าเดิม ผลนี้ยืดออกไปได้ ผลสมการอดนอนเข้ากับยาต้านซึมเศร้ามาตรฐาน หรือกับการแทรกแซงตามจังหวะเซอร์คาเดียนอย่างอื่น เช่น เลื่อนตารางนอนให้เร็วขึ้น หรือเพิ่มการรับแสงจ้า อัตราการกลับเป็นซ้ำก็ลดลงและผลดีอยู่ได้นานขึ้น แต่ลำพังตัวมันเอง คืนที่ไม่ได้นอนหนึ่งคืนซื้อความโล่งใจให้คนจำนวนมากได้แค่วันหรือสองวัน ก่อนสภาวะเดิมจะทวงที่คืน กลไกเบื้องหลังผลที่เร็วขนาดนี้ยังเป็นคำถามเปิด ไม่ใช่ข้อสรุปที่ปิดแล้ว นักวิจัยเสนอคำอธิบายทั้งเรื่องการรีเซ็ตการแสดงออกของยีนตามจังหวะเซอร์คาเดียน และเรื่องวิถีสัญญาณการอักเสบหรือภูมิคุ้มกันเข้ามาเกี่ยวข้อง แต่ยังไม่มีความชัดเจนไหนได้รับการยืนยัน สิ่งที่น่าแน่ชัดคือรูปร่างของผลลัพธ์เอง ออกฤทธิ์เร็ว โอกาสตอบสนองพอๆ กับโยนเหรียญ และกราฟการกลับเป็นซ้ำชันจนวรรณกรรมถือว่เป็นเครื่องมือวิจัยที่ส่องให้เห็นว่าระบบอารมณ์เปลี่ยนได้เร็วแค่ไหน มากกว่าจะเป็นวิธีการรักษาที่ใช้ได้จริงด้วยตัวมันเอง

การรับแสงเป็นตัวแปรที่สามที่บทนี้รายงานได้พร้อมตัวเลขกำกับ และข้อค้นพบที่ได้รับความสนใจเมื่อไม่นานมานี้เจาะจงไปที่ภาวะซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล คือโรคซึมเศร้าเมเจอร์ที่เกิดนอกรูปแบบฤดูใบไม้ร่วง-ฤดูหนาว อันเป็นกรณีที่การบำบัดด้วยแสงจ้าถูกพัฒนาขึ้นมารักษาแต่แรก การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานที่ตีพิมพ์ปลายปี 2024 รวมการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม 11 รายการ ผู้เข้าร่วมรวมกว่า 850 คน เทียบโปรโตคอลมาตรฐาน คือรับแสงจากกล่องไฟฟลูออเรสเซนต์ความสว่าง 10,000 ลักซ์อย่างน้อยวันละ 30 นาที กับเงื่อนไขควบคุมหลายแบบ ทั้งยาต้านซึมเศร้าเพียงอย่างเดียว แสงสีแดงสลัว และเครื่องผลิตประจุลบที่ใช้เป็นยาหลอกซึ่งดูเหมือนไม่มีฤทธิ์ การบำบัดด้วยแสงจ้า ไม่ว่าจะใช้เดี่ยวๆ หรือเสริม

เข้ากับยาด้านซึมเศร้า สัมพันธ์กับอัตราการทุเลาของโรคที่ 41 เปอร์เซ็นต์ในภาวะซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล สูงกว่าการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ การวิเคราะห์ห่อถักอีกฉบับจากการทดลองแบบสุ่ม 15 รายการ พบทิศทางผลเดียวกันทั้งต่ออาการซึมเศร้าและอัตราการตอบสนอง การทดลองแบบสุ่มก่อนหน้านี้เน้นเทียบการบำบัดด้วยแสงอย่างเดียว ยาด้านซึมเศร้า fluoxetine อย่างเดียว และสองอย่างร่วมกัน พบว่าการใช้ร่วมกันให้ผลดีกว่าการรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งเดียวๆ ในการทดลองนั้น แสงทำหน้าที่เสริมการรักษาด้วยยา ไม่ใช่แทนที่ ตลอดจนวรรณกรรมชุดนี้ไม่พบข้อโต้แย้งจริงจังต่อทิศทางพื้นฐานของผลในภาวะซึมเศร้าชนิดไม่ขึ้นกับฤดูกาล คำถามที่ยังเปิดอยู่คือปริมาณ ระยะเวลา และจังหวะเวลาของการรับแสง สามข้อนี้ยังอยู่ระหว่างศึกษา ยังไม่ลงเป็นมาตรฐาน

ไม่มีคันโยกใดในสามอย่างนี้ การเคลื่อนไหวร่างกาย การนอนหลับ แสงสว่าง ที่ทำงาน ผ่านกลไกซึ่งถูกทำแผนที่ไว้ครบตั้งแต่ต้นจนจบ และไม่ควรอ่านตัวเลขข้างต้นให้ใหญ่กว่าหรือแน่นอนกว่างานวิจัยที่ผลิตมันขึ้นมา สิ่งทั้งสามมีร่วมกันคือรูปทรงเดียวกัน แต่ละอย่างเป็นปัจจัยนำเข้าที่วัดได้จากนอกกะโหลกศีรษะ และไปขยับสัญญาณที่วัดได้ข้างใน ด้วยกรอบเวลาและข้อควรระวังที่ต่างกันไปในแต่ละกรณี และแต่ละอย่างเคยถูกตรวจสอบมาแล้วอย่างน้อยหนึ่งครั้ง กับความเป็นไปได้เฉพาะเจาะจงที่ว่าผลซึ่งดูเหมือนเกิดขึ้นจริงนั้น เป็นเพียงของแถมจากวิธีออกแบบงานวิจัยที่วัดมัน

พลิกกลับได้หาก: การทดลองขนาดใหญ่ที่ลงทะเลเบียนล่างหน้าและมีความเสี่ยงอคติต่ำ เทียบการออกกำลังกายแบบแอโรบิกกับกลุ่มควบคุมเชิงรุก แล้วพบผลต่ออาการซึมเศร้าที่แยกจากศูนย์ไม่ออกจากสถิติไปในทางเดียวกับข้อค้นพบที่จำกัดเฉพาะการศึกษาความเสี่ยงอคติต่ำที่รายงานไว้แล้ว และถึงช่วงค่าประมาณรวมในปัจจุบันให้ลงไปทางค่าศูนย์ แทนที่จะไปทางขนาดอิทธิพลระดับปานกลางตามที่รายงานไว้ในวารสารวิเคราะห์ห่อถักแบบเครือข่ายปี 2024

แหล่งข้อมูล

- **2024** · Noetel และคณะ, "Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials" — [BMJ](#), [PMC full text](#)
- **2016** · Kvam และคณะ, "Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias" — [ScienceDirect](#)

- ข้อจำกัดความเสี่ยงอคติต่ำ: "Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis" — [PMC](#)
- **2021** · "Meta-Analysis of Sleep Deprivation Effects on Patients With Depression" — [Frontiers in Psychiatry, PMC](#)
- **2024** · "Bright Light Therapy for Nonseasonal Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis" — [PMC](#)
- **2011** · "Efficacy of Bright Light Treatment, Fluoxetine, and the Combination in Patients With Nonseasonal Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial" — [PubMed](#)

10. ตัวตนแบบกระจายศูนย์

เซโรโทนินในร่างกายมนุษย์ราวร้อยละเก้าสิบถึงเก้าสิบห้าอยู่ในทางเดินอาหาร ไม่ใช่ในสมอง ประโยชน์นี้แพร่หลายอยู่ในงานเขียนวิทยาศาสตร์สำหรับคนทั่วไป และตัวเลขที่แนบมากับมันเป็นเรื่องจริง ผู้สร้างและเก็บเซโรโทนินก่อนนั้นคือเซลล์เอนเทอโรโครมาฟฟิน (enterochromaffin cells) เซลล์หลังฮอโมนที่กระจายอยู่ตามผนังลำไส้ ซ่อนมาจากสีย้อมชนิดหนึ่งที่ทำให้มันกลายเป็นสีน้ำตาลอมเหลือง ("chromaffin") ได้กลิ้งจุลทรรศน์ ส่วนที่ไหลผ่านผนังลำไส้ออกไป เกิดเลือด คือ เซลล์เม็ดเลือดที่ช่วยให้บาดแผลแข็งตัว เก็บกวาดและกักไว้เสียเกือบหมด โดยอาศัยโปรตีนลำเลียงชื่อ SERT ดึงเซโรโทนินออกจากกระแสเลือดและขังไว้ข้างใน

ตัวเลขร้อยละเก้าสิบถึงเก้าสิบห้านั้นไม่ได้แปลว่าลำไส้คอยบงการดินฟ้าอากาศทางอารมณ์ของสมองอยู่เงียบๆ เซโรโทนินข้ามแนวกันเลือด-สมอง (blood-brain barrier) ไม่ได้ แนวกันนี้คือชั้นเซลล์ปิดสนิทที่กรองสิ่งที่จะผ่านจากเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อสมอง เซโรโทนินในลำไส้ดูแลกิจการของลำไส้เอง คือการบีบตัวเคลื่อนอาหาร (motility) การหลั่งน้ำย่อย และการรับรู้สารอาหารที่ไหลผ่าน สมองผลิตของมันเองแยกต่างหาก สัณเคราะห์ขึ้นในที่ของมัน ทำงานอยู่ในช่องที่เซโรโทนินจากลำไส้ไม่เคยแตะถึง บทความใน Psychology Today ปี 2023 ว่าด้วยสรีรวิทยาของเซโรโทนินในลำไส้ ชี้ความต่างนี้ไว้ตรงๆ และคำนวณการกระโดดจาก "เซโรโทนินส่วนใหญ่ของคุณอยู่ในลำไส้" ไปสู่ "ลำไส้ของคุณควบคุมอารมณ์คุณ" สรีรวิทยาแบ่งเป็นคนละช่อง ข้อสรุปนั้นสรีรวิทยาไม่ได้อนุญาต

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

เส้นประสาทที่ฟังเป็นหลัก

เส้นประสาทเวกัส (vagus nerve) เป็นเส้นประสาทสมองที่ยาวที่สุดในร่างกาย ทอดจากก้านสมองผ่านลำคอและทรวงอกลงถึงช่องท้อง และหัวใจ ปอด และลำไส้ตลอดทาง ชื่อของมันมาจากภาษาละตินที่แปลว่า "ร่อนเร่" ตรงกับเส้นทางที่มันทอดตัวจริงๆ ทิศทางการส่งสัญญาณของมันคือสิ่งที่คนรู้กันน้อยกว่า เส้นใยเวกัสราวร้อยละแปดสิบเป็นเส้นใยนำเข้า (afferent) ส่งสัญญาณจากร่างกายขึ้นสู่สมอง เหลือราวร้อยละยี่สิบเป็นเส้นใยนำออก (efferent) ส่งคำสั่งจากสมองย้อนลงมาที่ร่างกาย เส้นประสาทเส้นนี้ถูกสร้างมาเพื่อฟังเป็นหลัก

สัญญาณนำเข้าเหล่านี้สิ่งที่โครงสร้างในก้านสมองชื่อนิวเคลียสแตรัคตัสโซลิตารี (nucleus tractus solitarii) ก่อนเป็นจุดแรก ก่อนถูกส่งต่อไปยังทาลามัส ฮิปโปแคมปัส อะมิกดาลา และอินซูลา สมองกลุ่มนี้ทำหน้าที่ถ่ายทอดข้อมูลประสาทสัมผัสสร้างความทรงจำ ก่อความกลัวและการตอบสนองต่อภัยคุกคาม และประกอบความรู้สึkstต่อสภาวะภายในร่างกายขึ้นมา หน้าที่สุดท้ายนี้มีชื่อเรียกเฉพาะว่า interoception คือการรับรู้สภาวะภายในร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ ความตึงของลำไส้ ลมหายใจ เป็นความรู้สึกพื้นฐานแบบเดียวกับที่บอกเราว่าหิวหรือใจเต้นแรงต่างกันตรงที่มันทำงานต่อเนื่องตลอดเวลา และส่วนใหญ่อยู่ต่ำกว่าระดับที่จิตสำนึกจะรับรู้

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

พูดอย่างง่าย ร่างกายใช้แบนด์วิดท์ของเส้นประสาทเส้นนี้บอกสมองว่ารู้สึกอย่างไร มากกว่าที่สมองใช้มันสร้างร่างกายว่าต้องทำอะไร บนโครงสร้างแบบนี้ ภาวะทางอารมณ์ จึงไม่ใช่ผลผลิตที่สมองสั่งจากบนลงล่างแล้วแพร่ออกไปล้วนๆ มันถูกประกอบขึ้นส่วนหนึ่งจากข้อมูลที่ไหลขึ้นข้างบน คือความรู้สึกของลำไส้ หัวใจ และลมหายใจ ที่ไปถึง ส่วนประมวลผลอารมณ์ของสมองอย่างต่อเนื่อง ไม่ว่าจิตสำนึกจะรับรู้หรือไม่

ข้ออ้างที่สองเรื่องชีววิทยาแห่งการเชื่อมโยงกัน ซึ่งถูกพูดซ้ำกว้างขวางพอกัน กลับยืนไม่อยู่ และควรเล่าอย่างตรงไปตรงมา เพราะตัวการแก้ไขเองบอกได้ว่าวิทยาศาสตร์แบบนี้ถูกกล่าวอ้างเกินจริงด้วยวิธีใด

ออกซิโทซินได้ฉายาในหมู่สาธารณชนว่า "ฮอร์โมนแห่งความไว้วางใจ" บางครั้งก็ "ฮอร์โมนแห่งความรัก" ฉายานี้มาจากแรงหนุนของงานวิจัยปี 2005 ที่ใช้แบบทดสอบชื่อ Envelope Task ผู้เข้าร่วมที่สูดออกซิโทซินทางจมูกแสดงพฤติกรรมไว้วางใจคนแปลกหน้าสูงขึ้นมากเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ผลนั้นชัด สบาย และแพร่ไปไกล แต่มันไม่รอดจากการทำซ้ำโดยตรง ในปี 2015 ความพยายามทำซ้ำผลของ Envelope Task ต้นฉบับสองครั้ง แต่ละครั้งมีอำนาจทางสถิติเพียงพอเป็นเอกเทศ ถูกตีพิมพ์ว่าไม่นัยสำคัญทั้งคู่ ทั้งสองงานไม่พบผลเพิ่มความไว้วางใจตามทั้งงานต้นฉบับรายงาน ทั้งที่ออกแบบมาเพื่อตรวจจับผลนั้นโดยเฉพาะหากมันมีอยู่ การวิเคราะห์ห่อภิมาณในเวลาต่อมาที่รวบรวมความพยายามทำซ้ำเหล่านี้พบว่าผลรวมของออกซิโทซินทางจมูกต่อความไว้วางใจมีขนาดเล็ก และไม่ต่างจากศูนย์อย่างเชื่อถือได้

นี่ไม่ใช่ความเคลือบแคลงชายขอบที่ยังเข้าใส่วงการจากภายนอก นักวิจัยที่ลงมือทำ และตีพิมพ์งานทำซ้ำเหล่านี้อยู่ในวงการวิทยาศาสตร์ออกซิโทซินเอง วงการกำลังแก้ไขตัวเอง ซึ่งเป็นสิ่งที่วิทยาศาสตร์ที่แข็งแกร่งควรทำเมื่อผลแรกเริ่มที่เล็กและน่าตื่นเต้นกลายเป็นว่าใช้ไม่ได้ในวงกว้าง จุดยืนที่ชัดตรงในปัจจุบันคือ "ออกซิโทซินคือฮอร์โมนแห่งความผูกพันและความไว้วางใจ" เป็นการลดทอนที่ยังเป็นข้อถกเถียง ไม่ใช่ข้อเท็จจริงที่ยืนยันแล้ว ผลขนาดใหญ่ในงานต้นฉบับอาจไม่มีอยู่จริง หรือมีขนาดเล็กเกินกว่าที่การศึกษากลุ่มตัวอย่างเล็กในยุคแรกจะตรวจจับได้อย่างเชื่อถือได้ ข้ออ้างวิทยาศาสตร์ยอดนิยมที่พูดซ้ำมากพอ ย่อมเริ่มฟังดูเหมือนเรื่องที่ยุติไปแล้ว กรณีนี้ไม่ใช่ และการแก้ไขก็ถูกบันทึกไว้เป็นสาธารณะ

ความโดดเดี่ยวที่วัดได้

ต้นทุนทางสรีรวิทยาของการขาดการเชื่อมโยงเป็นข้อค้นพบที่กว้างกว่าและถูกทำซ้ำ ยืนยันหนักแน่นกว่าฮอร์โมนเดี่ยวหรือเส้นประสาทเดี่ยวมาก ในปี 2015 Julianne Holt-Lunstad และคณะตีพิมพ์การวิเคราะห์ห่อหุ้มใน Perspectives on Psychological Science รวบรวมข้อมูลจากการค้นวรรณกรรมตั้งแต่เดือนมกราคม 1980 ถึงกุมภาพันธ์ 2014 ครอบคลุมผู้เข้าร่วมกว่า 3.4 ล้านคนจากการศึกษาที่ควบคุมตัวแปรกวนแล้ว พวกเขาคำนวณอัตราส่วนออดส์เฉลี่ยถ่วงน้ำหนักของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ เทียบกับสามสภาวะที่เกี่ยวข้องกันแต่ไม่ใช่สิ่งเดียวกัน คือการแยกตัวจากสังคม (odds ratio 1.29 หรือความเสี่ยงเสียชีวิตเพิ่ม 29 เปอร์เซ็นต์) ความรู้สึกเหงา (1.26 หรือเพิ่ม 26 เปอร์เซ็นต์) และการอยู่คนเดียว (1.32 หรือเพิ่ม 32 เปอร์เซ็นต์) ผลเหล่านี้คงเส้นคงวาไม่ว่าจะแยกตามเพศ ระยะเวลาติดตาม หรือภูมิภาคของโลก ที่ควรสังเกตคือมาตรวัดเชิงภววิสัยของการแยกตัว กับความรู้สึกเหงาเชิงอัตวิสัย ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแง่พลังทำนาย ความรู้สึกโดดเดี่ยวทำนายความเสี่ยงเสียชีวิตได้ดีพอๆ กับข้อเท็จจริงที่วัดได้ว่ามีปฏิสัมพันธ์ทางสังคมน้อย ผลยิ่งมากขึ้นในคนอายุต่ำกว่า 65 ปี ข้อค้นพบนี้ไม่มีข้อโต้แย้ง งานหลังจากนั้น รวมถึงการวิเคราะห์ห่อหุ้มปี 2023 เรื่องความเหงากับการเสียชีวิตในผู้สูงอายุ ได้ข้อสรุปไปในทางเดียวกัน สิ่งที่ยังเปิดอยู่จริงคือกลไก ความโดดเดี่ยวแทรกเข้าไต่ผิวหนังได้อย่างไรกันแน่

คำตอบหนึ่ง เป็นเพียงบางส่วนและยังอยู่ระหว่างการทดสอบ มาจาก John Cacioppo แห่ง University of Chicago และคณะผู้ร่วมวิจัย ในชุดการศึกษาชุดหนึ่ง งานหนึ่งทำกับนักศึกษาปริญญาตรี 89 คน อีกงานทำกับผู้สูงอายุ 25 คน พวกเขาวัดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ คอร์ติซอลในน้ำลาย (ฮอร์โมนที่สูงขึ้นเมื่อเครียด) คุณภาพการนอน และพฤติกรรมสุขภาพ แล้วดูว่าอะไรจะขยับตามความเหงา กลไกที่เป็นไปได้สองอย่างโดดเด่นขึ้นมามากว่าหนักแน่นที่สุด คือการกระตุ้นระบบหัวใจและหลอดเลือด กับการนอนที่ถูกรบกวน ทั้งคู่ทำหน้าที่เป็นวิถีที่นักวิจัยเรียกว่า "ก่อนโรค" (predisease) คือความสีกหรือทางสรีรวิทยาระยะต้นที่มีแนวโน้มสมเหตุสมผลว่าจะสะสมจนกลายเป็นความเจ็บป่วยเมื่อเวลาผ่านไป แยกออกไปอีกส่วน รายงานของ University of Chicago ว่าด้วยงานชุดนี้ระบุว่า การรับรู้ว่าตนถูกแยกจากสังคมเพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิตก่อนวัยอันควรในผู้สูงอายุได้ถึงสิบสี่เปอร์เซ็นต์ สิ่งที่มีการออกแบบ

แบบตัดขวางของการศึกษาเหล่านี้สรุปไม่ได้คือทิศทางของเหตุและผล ความเหงาก่อความผิดปกติของหัวใจ หลอดเลือด และการนอน หรือคนที่มีลักษณะทางสรีรวิทยาและพฤติกรรมเหล่านั้นอยู่ก่อนแล้วต่างหากที่มีแนวโน้มจะกลายเป็นคนเหงาตั้งแต่ต้นคำถามนี้ยังเปิดอยู่ในวงวิชาการ งานวิจัยชุดนี้ชุดเดียวคลี่คลายมันไม่ได้

เส้นสายเหล่านี้เมื่อประกอบกันบอกเรื่องเจาะจงเรื่องหนึ่งว่าความรู้สึกเกิดขึ้นที่ไหนจริงๆ ไม่ใช่แค่ในเนื้อเยื่อคอร์เทกซ์ที่ประมวลผลภาพและภาษา แต่อยู่ในลำไส้ที่ผลิตเซโรโทนินของตัวเองไว้ใช้เพื่อจุดประสงค์ของตัวเอง อยู่ในเส้นประสาทที่ถูกสร้างมาเพื่อนำสภาวะของร่างกายขึ้นข้างบนเป็นหลัก มากกว่าจะนำคำสั่งลงล่าง อยู่ในระบบหัวใจ หลอดเลือด และการนอน ที่ซับซ้อนอย่างวัดได้ภายใต้น้ำหนักทางสรีรวิทยาของการขาดการเชื่อมโยง ฮอโมนตัวเดียวที่เคยถูกทำการตลาดว่าเป็นชีววิทยาของความไวใจกลายเป็นผลที่เล็กกว่าและไม่แน่นอนกว่าที่ฉายาของมันบอกไว้มาก ตัวตนที่รู้สึกไม่ได้นั่งอยู่จุดเดียวแล้วออกคำสั่งไปข้างนอก มันถูกประกอบขึ้นอย่างต่อเนื่องจากสัญญาณที่มาจากหลายจุดพร้อมกัน ส่วนใหญ่ไม่เคยไปถึงการรับรู้ของจิตสำนึก และทั้งหมดนั้นเท่าที่หลักฐานปัจจุบันบอกได้ เป็นเรื่องจริง

พลิกกลับได้หาก: มีการทำซ้ำด้วยกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่และมีอำนาจทางสถิติเพียงพอ ยืนยันว่าความผิดปกติของสัญญาณนำเข้าของเวกัส หรือการส่งสัญญาณเซโรโทนินระหว่างลำไส้กับสมอง ขับเคลื่อนสภาวะทางอารมณ์ทางคลินิกในมนุษย์โดยตรงและเชื่อถือได้ เลื่อนหลักฐานที่ตอนนี้เป็น "หลักฐานสะสม ขั้นต้น" ขึ้นเป็นสถานะเชิงเหตุที่ยุติแล้ว และในเวลาเดียวกัน การแบ่งช่องทางสรีรวิทยาของเซโรโทนิน (การที่มันข้ามแนวกันเลือด-สมองไม่ได้) กลับกลายเป็นเรื่องผิด

แหล่งข้อมูล

- 2023 · Psychology Today, "Depression, Serotonin, and the Gut" — [Psychology Today](#)
- 2020 · Yuan & Silberstein et al., "Vagus Nerve Stimulation as a Gateway to Interoception" — [PMC](#)
- 2025 · "From Physiology to Psychiatry: Key Role of Vagal Interoceptive Pathways in Emotional Control," Biological Psychiatry — [PubMed](#)
- 2015 · Lane, Luminet, Nave & Mikolajczak, "Failed Replication of Oxytocin Effects on Trust: The Envelope Task Case," PLOS ONE — [PLOS ONE](#)

- **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](#)
- **2003** · Cacioppo et al., "Loneliness and Health: Potential Mechanisms," Psychosomatic Medicine — [ResearchGate PDF](#)

11. ดินแดนที่ยังไม่มีแผนที่

ผู้ป่วยสองคนเข้าเกณฑ์วินิจฉัยโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ (major depressive disorder) ชัดเดียวกันทุกข้อ แต่ภาพสมองของทั้งคู่ไม่ตรงกัน ทั้งสองเดินเข้าคลินิกคนละแห่งบนคนละทวีป มีอารมณ์หดหู่เกือบตลอดวัน หหมดความสนใจในสิ่งที่เคยชอบ นอนและกินเปลี่ยนไป สมาธิเสีย ต่อเนื่องอย่างน้อยสองสัปดาห์เหมือนกัน หมอเขียนคำวินิจฉัยเดียวกันลงเวชระเบียนด้วยถ้อยคำเดียวกัน พอถ่ายภาพสมอง ประสาทชีววิทยา เบื้องหลังกลับคนละอย่าง นี่ไม่ใช่เรื่องสมมติ เป็นข้อค้นพบที่บันทึกและตีพิมพ์ไว้แล้ว และเป็นข้อเท็จจริงตั้งต้นของบทนี้ ฉลากวินิจฉัยใบเดียวถูกใช้เรียกสิ่งที่อาจเป็นภาวะทางชีวภาพหลายภาวะ

งานวิจัยปี 2020 ของ Dinga และคณะ ในวารสาร Neuropsychopharmacology พบประเภทย่อยทางประสาทกายวิภาคที่คงตัวหลายแบบซ่อนอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีอาการทางคลินิกเหมือนกันทุกข้อ เครื่องมือคือการจัดกลุ่มด้วยภาพ (imaging-driven clustering) วิถีทางสถิติที่จัดกลุ่มผู้ป่วยตามความคล้ายของภาพสแกนสมอง ไม่ใช่ตามอาการ งานที่ตามมา ตีพิมพ์ใน Biological Psychiatry ระหว่างปี 2024 ถึง 2025 ขยายภาพนี้ต่อ ประเภทย่อยที่คงตัวสองแบบมีความสามารถทางพุทธิปัญญาต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งที่รายงานอาการบนแบบประเมินมาตรฐานเหมือนกันเป๊ะ คำวินิจฉัยเดียวกัน ได้มาด้วยวิธีเดียวกัน อาจตั้งอยู่บนสมองที่ต่างกันอย่างวัดได้ ไม่มีใครในวงวิชาการนี้โต้แย้งว่าความหลากหลายนี้มีอยู่จริง สิ่งที่ยังไม่มีข้อสรุป และวรรณกรรมต้นทางเองก็ระบุว่า "ยังไม่ชัดเจนเป็นส่วนใหญ่" คือจะแบ่งความแปรปรวนที่ยุงเหยิงและซ้อนทับกันนี้ออกเป็นหมวดหมู่ที่คงตัวและทำซ้ำได้อย่างไร ให้แพทย์ชี้ได้ว่าคนตรงหน้าเป็นประเภทย่อยทางชีวภาพแบบใด

ข้อเท็จจริงข้อเดียวนี้อธิบายได้มาก ลำพังตัวมันเองก็เป็นเหตุผลส่วนใหญ่แล้วว่าทำไมงานวิจัยจิตเวชศาสตร์ชีวภาพตลอดหลายทศวรรษจึงให้ผลที่ขัดแย้งกันเองและทำซ้ำได้ยาก แบบทดสอบที่ใช้ได้ดีกับภาวะซึมเศร้าประเภทย่อยหนึ่ง จะดูอ่อนแรงหรือเต็มไปด้วยสัญญาณรบกวนเมื่อนำไปใช้กับกลุ่มตัวอย่างผสมที่มีประเภทย่อยอื่นปนอยู่ด้วย ประเภทย่อยที่มันไม่เคยถูกออกแบบมาให้จับ ฉลากมีคำเดียว ภาวะที่อยู่ข้างใต้ อาจไม่ได้มีอย่างเดียว

ไม่มีการตรวจเลือด

จนถึงวรรณกรรมล่าสุดในปี 2025 ยังไม่มีการตรวจเลือดหรือชุดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ใดที่ผ่านการพิสูจน์ความถูกต้องจนวินิจฉัยโรคซึมเศร้าแบบแม่นยำได้ หรือชี้ได้อย่างน่าเชื่อถือว่าผู้ป่วยคนหนึ่งควรเริ่มการรักษาแบบใดก่อน นี่ไม่ใช่ความหลงลืมและไม่ใช่ว่าปัญหาขาดทุนวิจัย โครงการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เป็นอิสระจากกันหลายโครงการ ทั้งที่มองหาตัวบ่งชี้การอักเสบ ตัวบ่งชี้เมแทบอลิซึม ตัวบ่งชี้ทางประสาทต่อมไร้ท่อ ไปจนถึงชุดข้อมูลมัลติโอมิกส์ (multiomic panels) ที่กวาดสัญญาณทางชีวภาพหลายอย่างพร้อมกัน ดำเนินมาตั้งแต่ปี 2023 ถึง 2025 โดยไม่มีโครงการใดได้ตัวบ่งชี้หรือชุดตัวบ่งชี้ที่ใช้ได้ทั่วไปกับประชากรผู้ป่วยซึมเศร้าทั้งหมด สัญญาณที่มีศักยภาพนั้นมีย่อยจริงสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่มย่อย แต่สัญญาณที่บ่งชี้กลุ่มย่อยไม่ใช่แบบทดสอบวินิจฉัยทั้งโรค วรรณกรรมปริทัศน์ระบุตรงๆ ว่าความหลากหลายที่กล่าวไปข้างต้นคือเหตุผลที่ยังไม่มีแบบทดสอบใดไปถึงการใช้งานทางคลินิก สร้างแบบทดสอบให้เข้ากับประเภทย่อยทางชีวภาพหนึ่ง มันก็พลาดประเภทย่อยอื่นที่ซ่อนอยู่ได้หลากหลายวินิจฉัยเดียวกันไปเฉยๆ

การอักเสบเป็นตัวอย่างที่สุดที่ชัดที่สุดของรูปแบบนี้ เพราะช่วงหนึ่งมันดูเหมือนลายเซ็นทางชีวภาพหนึ่งเดียวที่รวมทุกอย่างไว้ได้ ตรงกับที่งานวิจัยภาวะซึมเศร้าตามหามานาน การวิเคราะห์อภิมานปี 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

อ่านแบบไม่ทันคิด ตัวเลขนี้ฟังดูเหมือนยืนยันว่าภาวะซึมเศร้าคือโรคจากการอักเสบ อ่านให้ถูก มันบอกอะไรที่แคบกว่าและใช้ได้จริงกว่า มีเพียงราวหนึ่งในสี่ถึงเกินครึ่งเล็กน้อยของผู้ป่วยซึมเศร้าที่แสดงการอักเสบสูงขึ้น ขึ้นอยู่กับว่าขีดเส้นไว้ตรงไหน แปลว่าการอักเสบเป็นตัวบ่งชี้จริงของภาวะซึมเศร้าบางส่วน ไม่ใช่กลไกที่อธิบายโรค

ทั้งโรค บทวิจารณ์ปี 2025 ใน American Journal of Psychiatry เรียกสิ่งนี้ว่า "ชนิดย่อยที่มีการอักเสบ" ของภาวะซึมเศร้า ไม่ใช่พยาธิสรีรวิทยาแกนกลางที่ทุกคนซึ่งได้รับการวินิจฉัยร่วมกัน ข้อถกเถียงที่ยังเปิดอยู่คือ ในผู้ป่วยที่แสดงการอักเสบ มันเป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้า เป็นผลตามมา หรือเป็นเพียงตัวบ่งชี้ที่บังเอิญเดินทางไปพร้อมกับประเภทย่อยทางชีวภาพแบบหนึ่งโดยไม่ก่อให้เกิดอะไรโดยตรง ตัวเลขร้อยละ 27 และ 58 ไม่มีใครโต้แย้ง ความหมายของมันต่างหากที่ยังถกกันอยู่

ยีนที่ไม่ได้มีอยู่จริง

การแก้ไขความเข้าใจที่เด็ดขาดที่สุดในบทย่อยที่พันธุศาสตร์ และควรเล่าให้ครบ เพราะงานวิจัยที่ให้ข้อสรุปนั้นถูกออกแบบมาตั้งแต่ต้นให้หลบคำตอบของตัวเองไม่ได้ รวบรวมทศวรรษที่งานวิจัยพันธุศาสตร์ของภาวะซึมเศร้าทุ่มไปที่รายชื่อสั้นๆ ของ "ยีนต้องสงสัย" (candidate genes) ยีนที่ถูกเลือกไว้ล่วงหน้าจากบทบาททางชีวภาพที่รู้จักกันดี ว่าจะน่าจะเป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้าได้ ยีนต้องสงสัยที่ถูกศึกษามากที่สุดในอดีต 18 ตัว รวมถึง SLC6A4 (หรือชื่อพหุสัณฐาน 5-HTTLPR เกี่ยวข้องกับการขนส่งเซโรโทนิน) BDNF (เกี่ยวข้องกับการเติบโตและความยืดหยุ่นของเซลล์ประสาท) และ COMT (เกี่ยวข้องกับการสลายสารสื่อประสาท) ต่างสะสมงานวิจัยขนาดเล็กไว้คนละกอง บางชิ้นรายงานผลที่มีนัยสำคัญ โดยเฉพาะเมื่อรวมกับความเครียดจากสิ่งแวดล้อม

ในปี 2019 Border, Johnson, Evans, Smolen, Berley, Sullivan และ Keller ตีพิมพ์งานวิจัยใน American Journal of Psychiatry ที่ออกแบบมาชุดคำถามนี้ ด้วยกลุ่มตัวอย่างใหญ่พอจนผลกระทบที่แท้จริง หากมีอยู่ ช้อนตัวไม่ได้ พวกเขารวบรวมข้อมูลจาก UK Biobank (สูงสุด 177,950 คนที่ไม่มีสายเลือดเกี่ยวข้องกัน) เข้ากับข้อมูลการศึกษาความสัมพันธ์ทั่วจีโนมของ Psychiatric Genomics Consortium (443,264 คน) รวมเป็น 621,214 คน แล้วทดสอบยีนต้องสงสัยทั้ง 18 ตัว ตำแหน่งพหุสัณฐานเด่น 16 ตำแหน่ง ผ่านตัวชี้วัดผลลัพธ์ของภาวะซึมเศร้า 8 แบบ และปัจจัยปรับเปลี่ยนทางสิ่งแวดล้อม 5 ปัจจัย รวมถึงปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนกับสิ่งแวดล้อม อันเป็นข้อกล่าวอ้างเฉพาะที่ว่าผลของยีนต่อความเสี่ยงภาวะซึมเศร้าขึ้นอยู่กับการเผชิญความเครียด การออกแบบทั้งหมดถูกลงทะเบียนล่วงหน้าไว้ที่ Open Science Framework ก่อน

วิเคราะห์ข้อมูล นักวิจัยจึงผูกมัดตัวเองต่อสาธารณะกับวิธีการและแผนการวิเคราะห์ ก่อนจะเห็นว่าวิธีการเหล่านั้นให้คำตอบแบบใด ปิดช่องปรับวิธีการที่หลังอย่างเงี้ยๆ ให้ได้ผลลัพธ์ที่ถูกต้อง

แทบไม่มีอะไรทำซ้ำได้เลย มียืนเดียวคือ DRD2 ที่แสดงผลอย่างมีนัยสำคัญในชุด ข้อมูลหนึ่งจากสองชุด และผลนั้นก็ทำซ้ำในอีกชุดไม่ได้ ข้อกล่าวอ้างที่โด่งดังและ เจาะจงว่ายีน 5-HTTLPR มีปฏิสัมพันธ์กับเหตุการณ์ชีวิตที่กดดันจนทำนายภาวะ ซึมเศร้าได้ อันเป็นข้อค้นพบของ Caspi และคณะที่เคยเป็นหลักยึดของงานวิจัยด้าน ปฏิสัมพันธ์ยีน-สิ่งแวดล้อมในจิตเวชศาสตร์ส่วนใหญ่ ก็ทำซ้ำไม่ได้เช่นกัน ในการ วิเคราะห์ห่อภิมานที่ลงทะเบียนล่วงหน้าแยกต่างหากซึ่งครอบคลุมคน 38,802 คน และ ถูกอ้างไว้ในงานวิจัยฉบับเดียวกันนี้ ที่สำคัญคือการวิเคราะห์อำนาจทางสถิติแสดงว่า งานของ Border และคณะมีอำนาจเกินร้อยละ 99.99 ในการตรวจจับผลกระทบขนาด เท่ากับที่งานวิจัยอื่นต้องสงสัยดั้งเดิมเคยรายงาน งานที่มีอำนาจสูงขนาดนั้นแล้วไม่พบ อะไรเลย ไม่ใช่ผลว่างเปล่าที่คลุมเครือ เป็นหลักฐานหนักแน่นว่าผลกระทบที่เคย รายงานไว้แต่แรกไม่เคยมีอยู่จริง

ข้อสรุปที่งานวิจัยฉบับนี้ระบุไว้เองคือให้ล้มเลิกสมมติฐานยืนต้องสงสัยและสมมติฐาน ปฏิสัมพันธ์ยืนต้องสงสัย-สิ่งแวดล้อมแบบดั้งเดิมสำหรับภาวะซึมเศร้า ผู้เขียนระบุว่า ข้อเสนอนี้สอดคล้องกับแนวทางของ Genomics Workgroup ของ National Institute of Mental Health เอง ผู้สนับสนุนงานวิจัยยืนต้องสงสัยในยุคก่อน ที่ถูก อ้างถึงในงานวิจัยฉบับนี้ เคยโต้แย้งว่าความล้มเหลวในการทำซ้ำก่อนหน้านี้สะท้อน ปัญหาของวิธีวัดภาวะซึมเศร้าหรือวิธีนิยามความเครียดจากสิ่งแวดล้อม ไม่ใช่ หลักฐานว่าข้อค้นพบดั้งเดิมเป็นผลบวกหลง การออกแบบงานวิจัยขึ้นใหม่ที่ครอบคลุม ตัวชี้วัดผลลัพธ์ 8 แบบและปัจจัยปรับเปลี่ยนทางสิ่งแวดล้อม 5 ปัจจัยในขนาดมหึมา ถูกสร้างขึ้นมาเพื่อตัดข้อแก้ตัวนั้นทิ้งโดยเฉพาะ

การศึกษาความสัมพันธ์ทั่วจีโนม (genome-wide association studies) ที่เข้ามาแทน งานวิจัยยืนต้องสงสัย วาดภาพที่ต่างออกไปและถ่อมตัวกว่าเดิมมาก ว่าความเสี่ยงต่อ ภาวะซึมเศร้าถูกเข้ารหัสไว้อย่างไรจริงๆ การศึกษาแยกต่างหากในปี 2018 ของ Wray และคณะ ทำงานร่วมกับ Major Depressive Disorder Working Group ของ Psychiatric Genomics Consortium ตรวจผู้ป่วยซึมเศร้า 135,458 ราย เทียบกลุ่ม

ควบคุม 344,901 ราย ตัวแปรพันธุกรรมร่วมที่แข็งแกร่งที่สุดตัวเดียวคือ rs12552 มีอัตราส่วนออดส์เพียง 1.044 เป็นผลระดับบุคคลที่แทบตรวจจับไม่ได้ ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างราว 34,100 คนจึงจะตรวจพบที่อำนาจทางสถิติมาตรฐาน (ร้อยละ 80) ทั้งที่นัยสำคัญทางสถิติเบื้องต้นนั้นสุดขีด ($p = 6.07 \times 10^{-19}$ หมายความว่ารูปแบบนี้แทบไม่ใช่เรื่องบังเอิญแน่นอน แม้ขนาดผลกระทบเองจะยังเล็กจิ๋ว) ความสามารถในการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของภาวะซึมเศร้า ประเมินจากการศึกษาฝาแฝดไว้ที่ราวร้อยละ 37 นั้นเป็นเรื่องจริง เพียงแต่มันกระจายอยู่ทั่วตัวแปรพันธุกรรมจำนวนมากที่แต่ละตัวมีผลเล็กน้อยแทบไม่มีความหมาย ไม่ได้กระจุกอยู่ใน "ยีนซึมเศร้า" ไม่ก็ตัว ชื่อนี้อธิบายตรงๆ ว่าทำไมงานวิจัยยีนต้องสงสัยรุ่นเก่า ที่มีขนาดกลุ่มตัวอย่างมาตรฐานเพียง 345 คนตามการทบทวนวรรณกรรมที่ครอบคลุมปี 2000 ถึง 2009 จึงไม่มีกำลังทางสถิติพอจะจับผลเล็กน้อยนี้ และกลับผลิตผลบวกลวงออกมาในอัตราที่สูงมาก ร้อยละ 96 ของข้อค้นพบยีนต้องสงสัยชิ้นใหม่ในการทบทวนนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับความพยายามทำซ้ำที่สำเร็จเพียงร้อยละ 27

ไม่มีคำอธิบายที่ใช้ได้สากล และนั่นไม่ใช่เรื่องน่าอาย

ทั้งหมดนี้ไม่ใช่เรื่องราวความล้มเหลว เป็นเรื่องของสาขาวิชาหนึ่งที่แก้ไขตัวเองต่อหน้าสาธารณะ ด้วยการลงทะเบียนล่วงหน้า กลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ และการวิเคราะห์ข้ออ้างข้อตรง นี่คือนักวิทยาศาสตร์ที่ทำงานได้จริงเมื่อมองจากข้างใน ยิ่งเหยียดกว่าเรื่องเล่าความไม่สมดุลของสารเคมีที่เรียบร้อยสวยงามมาตลอด และแม่นยำกว่าเพราะความยุ่งเหยิงนั่นเอง สิ่งที่ขาดไปไม่ใช่หลักฐาน แต่คือกลไกเดียวที่อธิบายได้ทั้งหมด เพราะบางทีกลไกเดียวนั้นอาจไม่มีอยู่ ฉลากวินิจฉัยหนึ่งเดียวชีววิทยาหลายแบบ ไม่มียีนใดทำนายมันได้ ไม่มีการตรวจเลือดใดจับมันได้ ลายเซ็นการอักเสบใช้ได้กับผู้ป่วยบางส่วน ไม่ใช่ส่วนใหญ่ ดินแดนที่ยังไม่มีแผนที่ผืนนี้ไม่ใช่ช่องว่างที่รอกงานวิจัยอีกชิ้นมาเติม บางทีมันอาจเป็นรูปทรงที่แท้จริงของสิ่งนี้เอง

พลิกกลับได้หาก: มีงานวิจัยขนาดใหญ่ที่ลงทะเบียนล่วงหน้าและมีอำนาจทางสถิติเพียงพอ ระบุตัวบ่งชี้ทางชีวภาพได้สำเร็จ ไม่ว่าจะเป็นทางพันธุกรรม การอักเสบ หรือด้านอื่น ที่วินิจฉัยภาวะซึมเศร้าแบบแม่นยำได้ หรือทำนายการตอบสนองต่อ

การรักษาได้อย่างน่าเชื่อถือทั่วทั้งประชากรผู้ป่วยซึมเศร้า ไม่ใช่เพียงในประเภทย่อยแบบใดแบบหนึ่งที่กำหนดโดยภาพถ่ายหรือชีววิทยา

แหล่งข้อมูล

- **2020** · Dinga et al., "Dissecting diagnostic heterogeneity in depression by integrating neuroimaging and genetics," Neuropsychopharmacology — [PMC](#)
- **2021** · "Biomarkers of Major Depressive Disorder: Knowing is Half the Battle," Clinical Psychopharmacology and Neuroscience — [cpn.or.kr](#)
- **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](#)
- **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](#)
- **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](#)

12. เจตจำนงในโลกแห่งการทำงาน

ผู้เข้าร่วมร้อยละ 70 เข้าสู่ภาวะทุเลาทางคลินิกภายในหกเดือน นั่นคือผลจากการศึกษาระยะยาวชิ้นหนึ่งที่ติดตามภาวะซึมเศร้าตามธรรมชาติของมันเอง เมื่อครบสิบห้าเดือน เหลือเพียงร้อยละ 6 ที่ยังไม่ทุเลา ระยะเวลามัธยฐานสู่การฟื้นตัวขยับไปมาตามนิยามระยะเวลาทุเลาสีแบบที่นักวิจัยเลือกใช้ — ต้องปลอดอาการต่อเนื่องสอง สัปดาห์ หรือสิบสองเดือนจึงนับว่าฟื้นตัว — ได้ค่าตั้งแต่ 3.0 ถึง 12.0 เดือน นี่คือข้อเท็จจริงข้อแรกที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยนี้ต้องยึดไว้ และต้องยึดอย่างระมัดระวัง เพราะมันจริง แต่ไม่ใช่ภาพทั้งหมด

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

ทุเลาแล้วก็ไม่ได้แปลว่าถาวร และข้อมูลเรื่องสิ่งที่ตามมาก็ควรได้น้ำหนักเท่ากัน ในกลุ่มศึกษาหนึ่ง ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะทุเลากลับมีอาการซ้ำภายในสิบห้าเดือน และการกลับเป็นซ้ำทุกรายเกิดขึ้นภายในสิบเดือนแรกทั้งสิ้น ความเสี่ยงจึงกระจุกอยู่ช่วงต้น ไม่ได้เกลี่ยเท่าๆ กันตลอดเวลา วรรณกรรมอื่นรายงานอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 50 ภายในสองปีหลังทุเลา นอกจากนี้ ความเสี่ยงยังเพิ่มขึ้นตามจำนวนครั้งที่เคยเป็นมาก่อน ครั้งแรกมีโอกาสกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าครั้งที่สามหรือสี่ รูปแบบเป็นช่วงๆ ของภาวะซึมเศร้าจึงไม่ใช่ "รักษาครั้งเดียวหายขาดตลอดไป" สำหรับคนจำนวนไม่น้อยที่เคยประสบมัน มันใกล้กับสภาวะที่มาเยือน มักจากไป และ

สำหรับบางคนก็ย้อนกลับ จังหวะและโอกาสของการย้อนกลับขึ้นอยู่กับประวัติของแต่ละคน ไม่ได้ถูกกำหนดไว้ล่วงหน้า

สิ่งที่การรักษาให้ผลจริง เมื่อวัดอย่างตรงไปตรงมา

ตัวเลขที่ขัดที่สุดว่าการลองยานานแรกให้ผลอะไรจริงๆ มาจาก STAR*D การทดลองประสิทธิภาพในโลกจริงที่ใหญ่ที่สุดเท่าที่เคยทำมาสำหรับการรักษาภาวะซึมเศร้า ได้รับทุนจาก National Institute of Mental Health และตีพิมพ์ครั้งแรกโดย Trivedi และคณะในปี 2006 ในขั้นตอนที่ 1 ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ citalopram มีรายงานภาวะทุเลาอยู่ที่ร้อยละ 36.8 ผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษามาก่อน (คือผู้ที่อยู่ในช่วงซึมเศร้าครั้งแรกและไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อน) ทุเลาที่ร้อยละ 43 ส่วนผู้ที่มีประวัติการรักษามาแล้วทุเลาที่ร้อยละ 36

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 วินัยของการย้อนกลับไปหาโปรโตคอลดั้งเดิมต่างหากที่รักษาความซื่อตรงของตัวเลขไว้

อ่านตรงไปตรงมา ผู้ป่วยราวหนึ่งในสามทุเลาลงด้วยยานานแรกทดลอง สูงพอจะเป็นผลจริงที่มีความหมายทางคลินิก ไม่ใช่ภาพลวงตาขนาดเท่ายาหลอก และต่ำพอที่คนส่วนใหญ่ยังต้องไปต่อขั้นที่สอง เปลี่ยนยา หรือเปลี่ยนแนวทางทั้งหมด STAR*D ไม่เคยเป็นงานวิจัยที่ค้นพบ "วิธีการรักษา" ภาวะซึมเศร้า มันเป็นงานวิจัยที่พบเชิงประจักษ์

ในระดับใหญ่ว่าไม่มีการรักษาขั้นแรกวิธีใดวิธีหนึ่งได้ผลกับคนส่วนใหญ่ นั่นเองเป็นหลักฐานหนุนทุกอย่างที่บทที่สิบเอ็ดวางไว้เรื่องความหลากหลายทางชีวภาพ ความผิดปกติที่มีสาเหตุเดียวควรมีการรักษาวิธีเดียวที่ให้อัตราตอบสนองสูง ภาวะนี้ไม่เป็นเช่นนั้น

สิ่งที่ยืนยันได้แล้ว และสิ่งที่ยังยืนยันไม่ได้

ควรเอ่ยให้ชัดว่าข้อกล่าวอ้างใดในหนังสือเล่มนี้ยืนบนพื้นที่ยุติแล้ว และข้อใดยังเป็นสมมติฐานที่มีชีวิตอยู่ ทั้งสองอย่างวางเคียงกันมาตลอดหลายบทหลัง และความต่างระหว่างมันคือประเด็นทั้งหมด

ยืนยันแล้ว ในความหมายว่าทำซ้ำได้ในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่เป็นอิสระจากกัน ข้อแรก ภาวะซึมเศร้าถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้จริง การศึกษาฝาแฝดวางตัวเลขไว้ใกล้ร้อยละ 37 แต่ความสามารถถ่ายทอดนั้นกระจายอยู่ทั่วตัวแปรพันธุกรรมจำนวนมากที่แต่ละตัวมีผลจัวเดียว ไม่กระจุกในยีนก่อเหตุไม่กี่ตัว ยีนต้องสงสัยที่ถูกศึกษามากที่สุดในประวัติศาสตร์ 18 ตัว ไม่แสดงผลโดยตรงหรือผลจากปฏิสัมพันธ์-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 ไม่ได้ยึดไปไม่สิ้นสุด ขณะที่การกลับเป็นซ้ำยังเป็นความเสี่ยงจริงและกระจุกตัว สำหรับคนจำนวนไม่น้อยในกลุ่มที่ทุเลาแล้ว

ยังเป็นสมมติฐาน และวรรณกรรมที่สร้างมันขึ้นก็ระบุไว้ตรงๆ ว่าเป็นเช่นนั้น ข้อแรก การส่งสัญญาณของเส้นใยนำไฟฟ้าของเวกส์ คือร้อยละ 80 ของเส้นใยประสาทเวกส์ที่นำข้อมูลจากร่างกายขึ้นสู่สมอง มีบทบาทเป็นสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์ในมนุษย์ ไม่ใช่แค่สัมพันธ์กับมันเฉยๆ ข้อสอง การอักเสบเป็นสาเหตุของภาวะซึมเศร้าใน

ผู้ป่วยที่แสดงอาการนี้ ไม่ใช่ผลที่ตามมา และไม่ใช่ตัวบ่งชี้ที่เกิดร่วมโดยบังเอิญของ ประเภทย่อยทางชีวภาพอีกแบบหนึ่ง ข้อสาม ออกซิโทซินทำหน้าที่เป็นตัวขับเคลื่อน ความไวและความผูกพันในมนุษย์อย่างมีความหมายจริง ในขนาดยาและวิธีให้ยาที่ เคยทดสอบ ข้อกล่าวอ้างนี้การทำซ้ำอย่างเป็นอิสระสองครั้งที่มีอำนาจทางสถิติ เพียงพอไม่สามารถสนับสนุนได้ ข้อสี่ ประเภทย่อยทางประสาทภาพที่กำลังถูกระบุอยู่ ภายในหมวดวินิจฉัยเดียวของโรคซึมเศร้าแบบเมเจอร์ จะแยกออกเป็นหมวดหมู่ที่ คงตัวจนแพทย์นำไปใช้ได้จริง โครงการนี้วรรณกรรมเองยังเรียกในปัจจุบันว่า "ยังไม่ ชัดเจนเป็นส่วนใหญ่"

จุดยืนที่ชัดเจนไม่ใช่เรื่องเล่าสองแบบที่แพร่หลายที่สุด ไม่ใช่ว่า "ภาวะซึมเศร้าคือ ความไม่สมดุลของสารเคมีที่มีสาเหตุทางชีวภาพที่รู้แน่ชัดและวิธีแก้ที่เชื่อถือได้" การ ล่มสลายของยีนต้องสงสัยและการไม่มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ผ่านการพิสูจน์เลยสักตัว ตัดเรื่องเล่าทั้งนี้โดยตรง และไม่ใช่ว่า "ไม่มีใครรู้อะไรเลยและทั้งสาขาวิชากำลัง เคาซ่ม" ความเชื่อมโยงระหว่างความโดดเดี่ยวกับการเสียชีวิต โครงสร้างพันธุกรรม แบบหลายยีน อัตราทุเลาของ STAR*D และข้อมูลแนวทางเป็นช่วงๆ ล้วนเป็นข้อค้น พบจริง ทำซ้ำได้ วัดเป็นตัวเลขได้ ไม่ใช่การคาดเดา สิ่งที่มีอยู่ในมือคือความสม่ำเสมอ ระดับประชากร โดยไม่มีการทำนายระดับปัจเจกบุคคล วิทยาศาสตร์ขณะนี้บอกได้ ด้วยตัวเลขจริงรองรับ ว่าโดยเฉลี่ยเกิดอะไรกับคนกลุ่มใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยร่วมกัน แต่ยังไม่บอกไม่ได้ว่าสำหรับคนคนหนึ่งในวันใดวันหนึ่ง เขาแบกประเภทย่อยแบบใด เส้นทางการทุเลาของเขาจะยาวเท่าไร หรือการรักษาแบบใดจะได้ผลตั้งแต่ครั้งแรก

ช่องว่างระหว่างสิ่งที่จริงสำหรับกลุ่มกับสิ่งที่พูดได้สำหรับคนคนเดียว ไม่ใช่ความน่า อายุชั่วคราวที่รื่องานวิจัยขึ้นหน้ามาปิด มันอาจเป็นลักษณะเชิงโครงสร้างของความ ผิดปกติที่งานวิจัยด้านภาพถ่ายสมองและพันธุศาสตร์ตลอดสิบปีแสดงให้เห็นแล้วว่า มี หลายชีววิทยาซ้อนกันอยู่ ไม่ใช่ชีววิทยาเดียว ฉลากเดียวคือ "โรคซึมเศร้าแบบ เมเจอร์" ครอบคลุมพื้นฐานที่ต่างกันหลายแบบไว้ และวิทยาศาสตร์ปัจจุบันยังแยก มันไม่ออกในผู้ป่วยรายใดรายหนึ่ง นั่นคือประโยคที่แม่นยำที่สุดที่หนังสือเล่มนี้เสนอได้ ว่าทำไมการทำนายจึงยังยาก ทั้งที่สถิติระดับประชากรมันคงดี

สิ่งที่หลักฐานอนุญาตให้พูดได้ โดยไม่เกินไปกว่านั้น คือแนวทางตามปกติของ ภาวะซึมเศร้าหนึ่งช่วง ที่วัดผลและทำซ้ำได้แล้วในกลุ่มตัวอย่างชุมชนซึ่งเป็นที่ที่ภาวะ

ส่วนใหญ่เกิดขึ้น คือมันจบลง ไม่ใช่ทุกครั้ง ไม่ใช่ตามกำหนดเวลาที่รับประกันได้ ไม่ใช่โดยปราศจากความเสี่ยงจริงที่จะกลับมา ข้อมูลการกลับเป็นซ้ำตัดประโยชน์ที่เรียบร้อยกว่านี้ทิ้งไปหมด แต่ร้อยละ 70 หลุดลงภายในหกเดือน ในหนึ่งในการวิเคราะห์ระยะยาวที่ใหญ่ที่สุดของคำถามนี้ และตัวเลขนั้นมาจากการวัด ไม่ใช่คำสัญญา มันบรรยายสิ่งที่เกิดกับคนกลุ่มใหญ่ที่เคยได้รับการวินิจฉัยเดียวกัน มันไม่ได้บอกอะไรเลยเกี่ยวกับปฏิทินของใครคนหนึ่ง สถิติของกลุ่มกับความเจ็บของมันเป็นต่อปัจเจกบุคคล จริงพร้อมกันทั้งคู่ และหลักฐานไม่ได้เสนอทางยุบสองข้อนี้ให้เหลือหนึ่ง

พลิกกลับได้หาก: มีการศึกษาระยะยาวแบบกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ที่มีอำนาจทางสถิติเพียงพอในภายหลัง พบว่าภาวะซึมเศร้าแบบเมเจอร์ที่รักษาในชุมชนส่วนใหญ่ไม่หลุดลงภายในกรอบเวลาที่รายงานไว้ในที่นี้ ผลนั้นจะพลิกข้อค้นพบระดับประชากรในปัจจุบันที่ว่าภาวะซึมเศร้าส่วนใหญ่มีระยะเวลาจำกัด

แหล่งข้อมูล

- **2016** · "Stability of remission rates in a 3-year follow-up of naturalistic treated depressed inpatients," BMC Psychiatry — [PMC](#)
- **2006** · Trivedi et al., STAR*D Step 1 results — [WikiJournalClub summary](#)
- **2023-2025** · "Restoring STAR*D: A RIAT Reanalysis of Medication Augmentation Therapy After Failed SSRI Treatment Using Patient-Level Data with Fidelity to the Original Research Protocol" — [PMC](#)
- **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](#)
- **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](#)
- **2000** · "Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder," American Journal of Psychiatry — [psychiatryonline.org](#)