

# Клінічні та нейровізуалізаційні аспекти розладів форми мислення при шизофренії: короткий описовий огляд

О. А. Левада<sup>ID</sup> A-F, О. С. Троян<sup>ID</sup> \*B,C,D,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

розлади форми мислення, шизофренія, морфометрична нейровізуалізація.

## Keywords:

formal thought disorder, schizophrenia, morphometric neuroimaging.

Надійшла до редакції /  
Received: 22.01.2024

Після доопрацювання /  
Revised: 21.02.2024

Схвалено до друку /  
Accepted: 26.02.2024

## Конфлікт інтересів:

відсутній.

## Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

## \*E-mail:

troian.o.s@mphu.edu.ua

**Мета роботи** – аналіз сучасних даних щодо клініко-нейровізуалізаційних аспектів розладів форми мислення (РФМ) у пацієнтів із шизофренією для створення актуальної патогенетичної моделі їх основних форм.

**Матеріали і методи.** Проаналізували англomовні публікації в бібліографічній базі даних Medline (PubMed). До аналізу залучено лише ті дослідження структурної магнітно-резонансної томографії (МРТ), у яких надано чітку клінічну оцінку РФМ при шизофренії, а протокол нейровізуалізації відповідав загальноновизнаним стандартам (наприклад, як у ENIGMA Schizophrenia Working Group). Клінічно розрізняли позитивний і негативний РФМ, згідно з The positive and negative syndrome scale (PANSS).

**Результати.** У клінічному аспекті до РФМ належать принаймні 30 феноменів. Під час клініко-нейровізуалізаційних досліджень розрізняють позитивний і негативний РФМ, згідно з PANSS. Позитивний РФМ виявляється дезорганізацією процесів мислення і маніфестує переважно порушеннями цілеспрямованої його послідовності. Негативний РФМ виявляється порушеннями абстрактно-символічного способу мислення, відсутністю спонтанності та стереотипністю. За даними морфометричної МРТ, для розвитку обох форм РФМ мають значення атрофічні зміни мозкових ділянок, що належать до нейрональних сіток контролю когніцій та імпульсів (префронтальна та передня поясна кора), емоційної обробки (амігдала), абстрактного мислення та уяви (латеральна потилична кора). Негативний РФМ асоціюється передусім з ураженням префронтально-цигулярних кіл, що є анатомо-функціональним субстратом виконавчих функцій. Унікальною особливістю позитивного РФМ є атрофія структур лівої скроневої частки, що призводить до розладів мовлення семантичного рівня. Методом віртуальної гістології встановлено, що обидві форми РФМ пов'язані з білатеральними змінами астроцитів і дендритних шипів у залучених анатомічних ділянках. Позитивний РФМ також асоціюється з патологічними змінами мікроглії у двох півкулях, а при негативному РФМ мікрогліальні порушення виявляють лише в правій півкулі.

**Висновки.** Позитивний РФМ при шизофренії пов'язаний переважно з атрофічними (астрогліально-мікрогліальними) процесами сіток когнітивного контролю, негативний – з атрофією сіток семантичної обробки вербальної інформації. При обидвох формах залучені сітки емоційного процесингу, абстрактного мислення та уяви. Лікувальні стратегії РФМ мають включати впливи на астрогліальну та мікрогліальну дисфункцію.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 144-151

## Clinical and neuroimaging aspects of formal thought disorder in schizophrenia: a brief narrative review

O. A. Levada, O. S. Troian

**Aim.** To analyze current sources regarding the clinical and neuroimaging aspects of formal thought disorder (FTD) in patients with schizophrenia to create an up-to-date pathogenetic model of its main forms.

**Materials and methods.** English-language publications in the Medline database (PubMed) were analyzed for this review. We analyzed only structural magnetic resonance imaging (MRI) studies in which a clear clinical assessment of FTD in schizophrenia is provided and the neuroimaging protocol meets generally accepted standards (as in the ENIGMA Schizophrenia Working Group). For the clinical division of FTD, positive and negative FTD were distinguished according to the positive and negative syndrome scale (PANSS).

**Results.** From a clinical point of view, FTD includes at least 30 phenomena. For clinical and neuroimaging studies, division into positive and negative FTD is used according to the PANSS. Positive FTD is manifested by the disorganization of thinking processes and exhibits mainly in violations of its purposeful sequence. Negative FTD is manifested by violations of the abstract-symbolic way of thinking, lack of spontaneity, and stereotyping. According to morphometric MRI data, atrophic changes in brain regions related to neuronal networks of cognition and impulse control (prefrontal and anterior cingulate cortex), emotional processing (amygdala), abstract thinking, and imagination (lateral occipital cortex) are important for the development of both forms of FTD. Negative FTD is mainly associated with damage to the prefronto-cingulate circles, which are the anatomical and functional

substrates of executive functions. A unique feature of positive FTD is atrophy of the structures of the left temporal lobe, which leads to language disorders at the semantic level. Using the method of virtual histology, it was established that both forms of FTD are associated with bilateral changes in astrocytes and dendritic spines in the involved anatomical regions. A positive FTD is also associated with pathological changes in microglia in two hemispheres, while with a negative FTD, microglial damages are present only in the right hemisphere.

**Conclusions.** Positive FTD in schizophrenia is mainly associated with atrophic (astroglial-microglial) processes of cognitive control networks, negative – with the atrophy of networks of semantic processing of verbal information. In both forms, networks of emotional processing, abstract thinking, and imagination are involved. Treatment strategies for FTD should include effects on astroglial and microglial dysfunction.

**Modern medical technology. 2024;16(2):144-151**

Як розлади форми мислення (РФМ) визначають порушення мовлення та суб'єктивні зміни в процесі мислення, що стосуються більше його форми, ніж змісту (як це спостерігають, наприклад, при маяченні) [1]. РФМ є трансдіагностичним клінічним конструктом, прояви якого можна визначити при багатьох психічних розладах, включаючи великий депресивний, біполярний, нейрокогнітивні та особистісні [2]. Однак історично (з часу перших описів W. Griesinger (1861), J. Séglas (1892) та R. Masseldon (1902)), а також після визначення перших діагностичних критеріїв (E. Kraepelin, C. G. Jung та E. Bleuler) РФМ традиційно пов'язували з шизофренією [3]. РФМ у пацієнтів із шизофренією асоціюються з підвищеним рівнем госпіталізації [4], ризиком безробіття [5], зниженням якості життя [6] та здатністю до пристосування, що визначається професійним функціонуванням і самопідтримкою [5].

Вивчення нейробіології РФМ важливе і з теоретичного, і з практичного погляду. Воно дає змогу сформулювати чіткіші уявлення про патогенетичні механізми, що лежать в основі РФМ, та обґрунтувати лікувальні стратегії, що базуються на їхньому патогенезі. В інтегративному огляді [1] узагальнено низку аспектів феноменології, діагностики, перебігу, генетики, нейротрансмісії, клітинної біології, електрофізіології та візуалізації мозку при РФМ, а нейровізуалізаційні дослідження, що здійснені в останні роки, дають змогу детальніше вивчити клініко-анатомічні зв'язки РФМ.

## Мета роботи

Аналіз сучасних даних щодо клініко-нейровізуалізаційних аспектів розладів форми мислення у пацієнтів із шизофренією для створення актуальної патогенетичної моделі їх основних форм.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили пошук англомовних праць у бібліографічній базі даних Medline (PubMed). До аналізу залучено лише ті дослідження структурної магнітно-резонансної томографії (МРТ), у яких надано чітку клінічну оцінку РФМ при шизофренії, а протокол нейровізуалізації відповідав загально визначеним стандартам (наприклад, як у ENIGMA Schizophrenia Working Group) [7,8]. У цих дослідженнях застосовують загальну лінійну модель, у якій пов'язують клінічні показники (РФМ) з регіональною площею поверхні або вимірюванням товщини кори кожної мозкової ділянки,

згідно з атласом Десікана–Кілліані [9], з поправкою на вік, стать і внутрішньочерепний об'єм [10].

Клінічно розрізняли позитивний і негативний РФМ. Цей поділ уже застосовували, і він визнаний валідним для встановлення нейроанатомічного базису РФМ [11]. Для розуміння цієї спрощеної класифікації спочатку зробили детальний огляд феноменології РФМ і редукційних підходів до визначення позитивної й негативної його дименсій.

## Результати

**Клінічні параметри РФМ.** Аналіз пулу клінічних досліджень показав, що найбільш вичерпно феноменологія РФМ наведена в Шкалі розладів мислення та мови (Thought and Language Disorder (TALD) scale) [2]. Вона охоплює 30 симптомів РФМ (табл. 1), розрізняє об'єктивні (позитивні та негативні) і суб'єктивні (позитивні та негативні) симптоми РФМ. До Шкали додано керівництво, в якому надано операціональні визначення клінічним симптомам РФМ і приклади їх проявів. Градація кожного симптому здійснюється за бальною шкалою: 0 – симптому немає, 1 – сумнівний (не безумовно патологічний; може також виникнути у здорових людей), 2 – легкий, 3 – помірний, 4 – тяжкий.

Інші стандартизовані діагностичні підходи до РФМ – Шкала розладів мислення, мови та спілкування (The Thought, Language, and Communication Disorders (TLC) scale) [12], Індекс мислення та мови (The Thought and Language Index (TLI)) [13] та Індекс розладів мислення (The Thought Disorder Index (TDI)) [14].

Шкала розладів мислення, мови та спілкування (TLC scale) ґрунтується на описовій психопатологічній традиції. Вона містить опис лише 20 симптомів РФМ, як-от бідність мовлення, бідність змісту мовлення, мовленнєвий натиск, мовлення з відволіканням, тангенціальність, «сходження з рейок», інкогеренція, алогізми, «брякання», неологізми, словесні апроксимації, ґрунтовність, втрата мети мовлення, персеверації, ехолалія, блокування думок, манірне мовлення, егоцентричне мовлення, фонематичні та семантичні парафазії [12]. Недолік цієї шкали полягає у тому, що не включено суб'єктивні прояви РФМ [1].

Індекс мислення та мови (TLI) [13] оцінює вісім аномалій мовлення (бідність мовлення, втрата мети мовлення, розкутість, своєрідне слововживання, своєрідна побудова речень, своєрідна логіка, персеверації та відволікання). Ці порушення дослідник має виявити в однохвилинному зразку

**Таблиця 1.** Короткий опис клінічних проявів розладів форми мислення за Шкалою розладів мислення та мови (TALD scale) [2]

Назва клінічного прояву РФМ	Визначення та короткий клінічний опис РФМ
<b>Об’єктивні позитивні симптоми</b>	
Ґрунтовність (Circumstantiality)	Мислення обхідне; другорядні деталі не можуть бути відокремлені від важливих деталей. Суть втрачається за описом деталей, але мета висловлювання не втрачається повністю. Недостатня здатність опрацьовувати абстрактну інформацію може бути однією з кількох причин ґрунтовності, а також нездатності пропустити незначні речі, навіть якщо пацієнт знає, що вони несуттєві.
«Сходження з рейок» (Derailment)	Варіант спонтанних висловлювань, коли окремі ідеї «збиваються з колії» на інші думки, що є опосередковано пов’язаними. Думки можуть бути висловлені поряд без будь-якого значущого зв’язку, або пацієнт може переключатися з однієї системи відліку на іншу. Іноді між ідеями можуть бути нечіткі зв’язки. Одним із проявів цього розладу є повільне постійне «зісковзування», коли жодне «сходження з рейок» не є особливо складним, тому мовець усе далі й далі «збивається з колії» з кожним сходженням, не усвідомлюючи, що його відповідь більше не пов’язана з поставленим запитанням.
Тангенціальність (Tangentiality)	Ідеї «не течуть» прямим шляхом. У довших уривках мовлення зміст повільно віддаляється від вихідної точки. Пацієнт не повертається до початкової теми.
Дисоціація мислення (Неузгодженість / відволікання) (Dissociation of Thinking (Incoherence / Distraction))	Зміст речення чи думки не пов’язаний із тим, що сказано раніше. На відміну від «сходження з рейок», де асоціативні мости все ще можна розпізнати, дисоціація мислення – стан, при якому слова, речення та думки не мають відношення один до одного. У менш складних випадках окремі речення можуть мати сенс, однак без зв’язку між ними. У найтяжчих випадках речення не зв’язані, немає зв’язку навіть між окремими словами (розсіяне мовлення).
Мимо-відповіді (Crosstalk)	Пацієнт не відповідає по суті, хоча він зрозумів запитання. Цей феномен пояснюють не тим, що відповідь на запитання неправильна, а тим, що пацієнт відповідає поза запитанням. Якщо інтерв’юер припускає, що пацієнт дає мимо-відповідь, необхідно перевірити, чи правильно опитуваний зрозумів запитання. Для цього слід попросити пацієнта його повторити. Навмисне ігнорування запитання не оцінюють як мимо-відповідь.
Персеверації (Perseveration)	Дотримання раніше згаданих ідей і тем, що більше не відповідають поточному контексту розмови.
Вербірація (Verbigeration)	Непотрібне повторення одного слова.
Обрив думки (Rupture of Thought)	Раптове переривання попереднього потоку мислення, що спостерігають об’єктивно.
Мовленнєвий натиск (Pressured Speech)	Підвищена швидкість мовленнєвої продукції.
Логорея (Logorrhoea)	Надмірне бажання говорити. Мовлення саме по собі може бути зв’язним і логічним. Прискорене мовлення не обов’язкове. Спілкування з хворим утруднене. Пацієнт або не може розпізнати, коли його перебивають, або просто ігнорує це.
Манірне мовлення (Manneristic Speech)	Для спостерігача мовлення (вибір слів, структура речень, артикуляція чи просодія) здається афектованим і витіюватим, ексцентричним, неприродним, помпезним, роздутим, химерним, стилізованим чи вигадливим.
Семантична парафазія (Semantic Paraphasia)	Заміна одного слова іншим (заміна семантично пов’язана з відповідним словом). Мовник може визнати або не визнати свою помилку і спробувати її виправити.
Фонематична парафазія (Phonemic Paraphasia)	Помилка вимови (щодо фонетичної артикуляції) слова. Більш легкі форми можуть виникати як «обмовки» в повсякденному мовленні. Мовник зазвичай визнає свою помилку і може спробувати її виправити.
Неологізми (Neologisms)	Утворення нових слів, що не відповідають лексичним правилам. Більшість неологізмів не є зрозумілими безпосередньо. У крайньому разі пацієнт може сформувати або використовувати нову штучну мову. Вирази або сленгові слова, які використовують у певних групах або субкультурах (наприклад, наркобізнес), не класифікують як неологізми. Також слід виключити недостатні мовленнєві здібності (наприклад, у того, хто не є носієм мови).
«Брязкання» (Clanging)	Мовлення, у якому вибором слів, здається, керують звуки, а не значущі зв’язки, внаслідок чого погіршується розбірливість, з’являються зайві слова. На додаток до римованих зв’язків ця модель мовлення може також включати каламбурні асоціації, коли слово, подібне за звучанням (багатозначність / гомофонія), викликає нову думку.

## Продовження таблиці 1.

Назва клінічного прояву РФМ	Визначення та короткий клінічний опис РФМ
Ехолалія (Echolalia)	Безглузді повтори слів і речень без урахування їхніх значень і семантичних функцій. Пацієнт повторює слова або речення інтерв'юера. Виняток: повтор запитання, щоб уточнити його та сформулювати відповідь. Зазвичай на це вказує переформулювання запитання або повторення кількох останніх слів.
Бідність змісту мовлення (Poverty of Content of Speech)	Хоча відповіді досить довгі, щоб мовлення було достатнім за обсягом, воно передає мало інформації. Мовлення, як правило, розпливчате, часто надто абстрактне або надто конкретне, з повторами, стереотипне. Інтерв'юер може розпізнати це порушення, спостерігаючи, що пацієнт говорив досить довго, але не дав достатньо інформації, щоб відповісти на запитання. І навпаки, пацієнт може надати достатньо інформації, застосувавши багато слів, хоча відповідь можна було надати одним – двома реченнями.
Обмежене мислення (Restricted Thinking)	Обмеження в діапазоні змісту, прихильність до однієї чи кількох тем або фіксація на кількох ключових ідеях. Під час розмови хворий відчуває труднощі з переходом від однієї теми до іншої або постійно повертається до початкової теми. Для успішного дослідження необхідно, щоб експерт пропонував пацієнту різні теми.
<b>Об'єктивні негативні симптоми</b>	
Сповільнене мислення (Slowed Thinking)	На думку спостерігача, процес мислення пацієнта сповільнений. Внаслідок такого млявого процесу мислення розмова також стає млявою.
Бідність мовлення (Poverty of Speech)	Обмеження обсягу спонтанного мовлення. Відповіді на поставлені запитання, як правило, короткі, конкретні та нерозгорнуті. Додаткову інформацію без запиту надає рідко. Відповіді можуть бути односторонніми, а деякі запитання взагалі залишаються без відповіді. Щоб виявити цей розлад, треба дати пацієнту достатньо часу для відповіді та її уточнення.
Конкретизм (конкретне мислення) (Concretism)	Конкретизм стосується труднощів щодо розуміння абстрактних речень або фраз (наприклад, розуміння / тлумачення прислів'їв, метафор, жартів). Пацієнт дотримується конкретного значення слів / висловлювань.
<b>Суб'єктивні негативні симптоми</b>	
Блокування (Blocking)	Визначене дослідником блокування потоку думок, також відоме як «втрата ходу думок». Пацієнт суб'єктивно помічає блокування. Включено феномен «згасання», який належить до повільного згасання думки, на відміну від раптового припинення (у значенні «обриву думки»). Згасання також може відбуватися як коливання (думка спочатку стає слабшою, потім знову стає чіткішою, а потім знову зникає). На відміну від втрати мислення, згасання можна встановлювати лише тоді, коли пацієнт сам повідомляє про це явище. Блокування та згасання можуть виникати з «втручанням у мислення» або без нього.
Румінації (Rumination)	Хворий постійно переймається через переважно неприємні теми. Пацієнту складно переривати цей негативний процес мислення. Румінація сприймається як неприємна, а в деяких випадках навіть болюча.
Бідність думок (Poverty of Thought)	Пацієнт відчуває, що його мислення позбавлене уяви й обмежене кількома темами. Це може супроводжуватися або не супроводжуватися неприємними відчуттями.
Загальмоване мислення (Inhibited Thinking)	Процес мислення пацієнт сприймає як уповільнений або загальмований, ніби він думає всупереч внутрішньому опору. Хворий не в змозі подолати цю загальмованість думок. Загальмованість мислення може поглиблюватися до такого рівня, що у пацієнта виникає суб'єктивне відчуття, що він взагалі не може думати.
Рецептивна мовленнєва дисфункція (Receptive Speech Dysfunction)	Значення слів, низки слів або речень (наприклад, у розмовах, фільмах і радіопрограмах) можна осягнути або зрозуміти лише неповністю, із зусиллям або взагалі не зрозуміти. Внаслідок порушення рецептивних мовленнєвих здібностей у пацієнта можуть виникнути проблеми з міжособистісним спілкуванням.
Дисфункція експресивного мовлення (Expressive Speech Dysfunction)	Хворий помічає, що йому складно дібрати потрібні слова. Коли пацієнт говорить, він помічає, що вибір слів, мовленнєва точність і плавність слів порушені. Підбір відповідних слів не є швидко доступним або зовсім недоступним. У деяких випадках на думку спадають лише нечіткі та незрозумілі формулювання. При складних проявах спостерігають мимовідповіді, що можуть призвести до нетактовних або невідповідних висловлювань. Деякі пацієнти можуть намагатися компенсувати розлад, повторюючи порожні фрази та слова або навіть взагалі уникати розмови.
Дисфункція ініціативи та цілеспрямованості мислення (Dysfunction of Thought Initiative and Intentionality)	Хворий суб'єктивно відчуває відсутність ініціативи мислення, «енергії думки» та цілеспрямованості, усвідомлює дисфункцію. Порушення в ініціації або структурованні процесу мислення може призвести (через відсутність загальної концепції) до неможливості виконувати повсякденні дії (наприклад, готувати каву).

Продовження таблиці 1.

Назва клінічного прояву РФМ	Визначення та короткий клінічний опис РФМ
<b>Суб'єктивні позитивні симптоми</b>	
Втручання в мислення (Thought Interference)	Втручання в думки або ідеї, які не належать до поточної лінії. Втручання в мислення може бути зумовленим або не пов'язаним із зовнішніми подразниками. Думки, що заважають, є більш-менш нейтральними в аспекті їхньої афективної ролі.
Тиск / приплив думок (Pressure / Rush of Thoughts)	Численні думки різного змісту «вриваються» у свідомість пацієнта або нав'язуються йому, швидко змінюючи одна одну. Пацієнт не в змозі ні контролювати, ні придушувати ці думки, що з'являються та зникають.

мовлення пацієнта у відповідь на надані зображення Роршаха або тематичні тести на аперцепцію. Обмеження цього тесту полягають у тому, що він не фіксує суб'єктивні симптоми РФМ, звужує діагностичний діапазон РФМ, а також в істотній тривалості [1].

Індекс розладів мислення (TDI) [14] зосереджений на психодинамічних гіпотезах (змісті думок), але займає багато часу та не враховує всю різноманітність симптомів РФМ. Нині TDI широко не застосовують [1].

Крім спеціальних підходів до діагностики РФМ, що реалізуються наведеними шкалами, досить широко РФМ оцінюють за комбінацією низки опцій Шкали позитивних і негативних синдромів шизофренії (The positive and negative syndrome scale, PANSS) [15]. PANSS нині використовують як валідний інструмент у дослідженнях високої якості, що стосуються пацієнтів із шизофренією [16].

Загальну тяжкість РФМ за PANSS можна оцінити як суму балів за опціями P2, N5, N6 та N7 цієї шкали. Позитивні симптоми РФМ оцінюють опцією P2 (концептуальна дезорганізація), яка визначає тяжкість дезорганізації процесів мислення, що переважно характеризуються порушеннями його цілеспрямованої послідовності. Тяжкість негативних симптомів РФМ визначають як суму опцій N5, N6 і N7 PANSS. Опція N5 (труднощі в абстрактному мисленні) описує порушення у використанні абстрактно-символічного способу мислення, про що свідчать труднощі з класифікацією, формуванням узагальнень і виходом за межі конкретного чи егоцентричного мислення в завданнях на вирішення проблем. Опція N6 (немає спонтанності та потоку мовлення) оцінює зменшення нормального потоку спілкування, пов'язане з апатією, аволією, захисною позицією або когнітивним дефіцитом. Опція N7 (стереотипне мислення) описує зниження плинності, спонтанності та гнучкості мислення, про що свідчить жорсткий, повторюваний або безплідний зміст думок. Кожну з опцій оцінюють за 7-бальною шкалою: порушень немає – +1 бал, мінімальне порушення – +2 бали, легке – +3 бали, помірне – +4 бали, середньої тяжкості – +5 балів, тяжке – +6 балів, екстремальне – +7 балів.

Наведений розподіл на групи (домени, дименсії) позитивних і негативних симптомів – важливий крок до концептуалізації РФМ [17,18]. Цей підхід дає змогу інтегрувати ці домени до багатовимірної клініко-нейробіологічної моделі шизофренії, що відкриває нові можливості для вивчення патогенезу РФМ, зокрема методами нейровізуалізації [1]. Так, позитивні РФМ визначають як частину фактора дезорганізації

у трифакторних або чотирифакторних моделях симптомів шизофренії. Найкращою ілюстрацією таких симптомів є «сходження з рейок», збільшення обсягу мовленнєвої продукції (наприклад, логорея, мовленнєвий натиск), використання нових слів (неологізмів) та манірне мовлення [2]. Негативні РФМ концептуалізуються як кількісний дефіцит мовлення та мислення (наприклад, бідність мовлення, сповільнене мислення). Як правило, це визначають у пацієнтів із хронічною шизофренією [19].

**Дані структурної МРТ при РФМ**

**Мозкові ділянки, залучені до патогенезу РФМ.** У масштабному дослідженні ENIGMA Schizophrenia Working Group із залученням 752 пацієнтів із шизофренією та 1256 здорових осіб виявлено суттєві нейроанатомічні кореляти РФМ [8]. Так, наявність РФМ (об'єднаний пул пацієнтів із позитивним і негативним підтипом) анатомічно пов'язана з аномаліями лобно-потиличних ділянок мозку, а саме з медіальною орбітофронтальною корою, передньою поясною корою, латеральною потиличною корою. При негативному РФМ, крім цих ділянок, додатково визначали залученість лівої мигдалини [8]. У раніших і відносно нечисленних морфологічних дослідженнях встановили також важливість морфометричних змін фронтально-цигулярних ділянок, стріо-інсулярної ділянки у пацієнтів із негативним РФМ [20] та лівої скроневої ділянки позаду слухової кори [21] для формування позитивного РФМ.

Підсумовуючи результати наведених досліджень, зауважимо: наявність РФМ безвідносно до його типу може бути пов'язана з анатомічними змінами лобно-потиличної нейрональної сітки. При цьому для негативного РФМ переважне значення має ураження фронтально-цигулярних кіл, а для позитивного – низки структур скроневої частки.

**Морфометричні зміни мозкових ділянок при РФМ.** У низці досліджень встановлено, що позитивний і негативний РФМ мають особливості щодо зміни об'ємів сірої речовини названих ділянок, що викликають науковий інтерес. За даними ENIGMA Schizophrenia Working Group Study, негативний РФМ мав позитивну кореляцію з товщиною орбітофронтальної кори та ростральної частини передньої поясної кори головного мозку [8]. Про збільшення об'єму лобно-поясної ділянки (префронтальна та дорзальна передня поясна кора) як предиктора тяжкого негативного РФМ повідомили також L. Palaniyappan et al. [20]. Можливим поясненням збільшення фронтально-цигулярного об'єму може бути неефективна та

неадекватна компенсаторна реакція на наявність розладу мислення [20]. Втім, зазначимо: ці результати можуть свідчити і про відносно менш виражену лобно-поясну атрофію [20,22] в осіб із шизофренією, а не про абсолютне збільшення об'єму цієї ділянки порівняно зі здоровими людьми. Коли хворих на шизофренію порівнювали зі здоровими особами, то визначали меншу площу кортикальної поверхні, тоншу кору та менші об'єми у цих церебральних ділянках [8]. Названі особливості атрофічного процесу у цих двох ділянках, що є центральними вузлами мозкової сітки когнітивного контролю [23], вказують на важливість порушень виконавчих процесів у патогенезі негативного РФМ.

Унікальною особливістю позитивного РФМ є редукція об'єму сірої речовини ділянок мозку в скроневій корі, особливо в ділянках, що пов'язані з мовленням. Про це свідчать результати трьох морфометричних МРТ-досліджень [8,20,21]. Зауважимо, що ці морфологічні аномалії позитивного РФМ відповідають результатам функціональної нейровізуалізації головного мозку у цього контингенту пацієнтів. Так, у метааналізі 18 функціональних МРТ-досліджень [24] виявлено зміни лівих верхньої та медіальної скроневої звивини при позитивному РФМ. Ці ділянки вважають центральними вузлами мережі обробки людського мовлення [25]. Скроневий полюс, своєю чергою, пов'язують із семантичною мережею, що бере участь у творчому мисленні [26]. Разом ці дані підтверджують, що пошкодження нейрональних мереж, які беруть участь в аналізі мовлення, має значення тільки для формування позитивного РФМ [8,20,21].

Асоціації виявленої структурної мережі РФМ дають змогу наблизитись до вирішення суперечливого питання [27] щодо того, як виникає РФМ: через дисфункцію в мережах обробки мовлення («диссемантична гіпотеза») [28] чи через недоліки в когнітивних процесах вищого порядку (виконавчих функціях) («дисекзекутивна гіпотеза») [29].

Зазначимо, що мережа мозкових ділянок, пов'язаних із РФМ, визначена в одному з останніх і найбільш масштабному дослідженні [8], включає ключові ділянки поза межами «канонічних ланцюгів», пов'язаних із мовленням [30]. Відповідно до цих даних, уражена нейрональна мережа РФМ включає також ділянки, пов'язані з когнітивним і поведінковим контролем, обробкою афективної інформації, абстрактним мисленням та уявою [8]. Так, до ділянок, що контролюють когніції та поведінку, належать медіальна префронтальна [31,32,33] і передня поясна кора [34,35], афективний процесинг – амігдала [36,37], абстрактне мислення та уяву – латеральна потилична кора [38,39,40,41,42,43].

Отже, встановлено, що для розвитку обох форм РФМ (позитивного та негативного) мають значення морфологічні зміни у нейрональних сітках, пов'язаних із контролем когніцій та імпульсів, емоційної обробки, абстрактного мислення і уяви. Водночас для виникнення позитивного РФМ необхідне додаткове ураження мозкових ділянок, пов'язаних із мовленням, що призводить до порушення семантичних функцій [8]. Якщо є такі порушення, у клінічній картині превалюватимуть такі симптоми, як «сходження з рейок», збільшення обсягу мовленнєвої продукції (наприклад, логорея, мовленнєвий натиск), використання нових слів (неологізмів) – прояви пози-

тивного РФМ. Якщо немає субстрату порушень мовленнєвих сіток і домінують префронтально-цигулярні ураження, на перший план виходитимуть регуляторні (виконавчі) порушення – кількісний дефіцит мовлення та мислення (наприклад, бідність мовлення, сповільнене мислення), тобто прояви негативного РФМ.

**Методи віртуальної гістології для уточнення патогенетичних механізмів РФМ.** Через обмежену просторову роздільну здатність МРТ-зображення не дає змоги встановити прямий зв'язок між макроскопічними змінами мозку та їх молекулярним або клітинним підґрунтям. Водночас саме порушення на цих рівнях організації живого дають змогу розробити нові терапевтичні підходи. Тому застосування деяких нових методів, як-от віртуальної гістології [44], дає змогу робити принаймні непрямі висновки про ці молекулярні процеси. Цей підхід, заснований на моделях експресії генів, що представлені Атласом людського мозку Аплена [45], дає гістологічні кореляти (транскриптомні відбитки), пов'язані з різними макроструктурними церебральними змінами.

Застосовуючи цю технологію, T. Nickl-Jockschat et al. встановили певні гістологічні особливості для різних типів РФМ [8]. Обидві форми РФМ асоційовані з білатеральними транскриптомними змінами астроцитів і дендритних шипів. Позитивний РФМ також пов'язаний із гістологічними змінами мікроглії у двох півкулях, а негативний РФМ асоціювався зі змінами мікроглії лише в правій півкулі. Отже, структурні відмінності мозку залежно від позитивного чи негативного РФМ певною мірою супроводжуються дисоціацією на клітинному рівні. Позитивний РФМ, при якому визначають більшу кортикальну атрофію, також сильніше асоціювався з мікрогліальними порушеннями, якими раніше пояснювали надмірний синаптичний прунінг при шизофренії [46].

Зауважимо: макроструктурні зміни, пов'язані з обома клінічними варіантами РФМ, стосуються регіонів головного мозку з високою щільністю дендритних шипів [8]. Ці висновки збігаються з результатами попередніх посмертних досліджень, що прямо вказували на меншу щільність дендритних шипів і порушення дендритної пластичності в мозку хворих на шизофренію [47,48]. Вказівки на переважне залучення астроцитів до патогістологічних процесів при шизофренії можуть створювати підґрунтя для розуміння низки психофармакологічних підходів. Крім ролі у формуванні синапсів на етапах розвитку головного мозку [49], відомо, що астроцити модулюють глутаматергічну передачу сигналів [50,51]. Показано також, що фармакологічні антагоністи глутаматної трансмісії (блокатори NMDA рецепторів) спричиняють клінічні прояви і позитивного, і негативного РФМ у здорових суб'єктів [52,53].

Асоціації позитивного РФМ з ділянками мозку, цитоархітектоніка яких багата на мікроглію [8], можуть свідчити про важливість певних механізмів нейророзвитку у генезі цієї клінічної форми порушень процесів мислення при шизофренії. Згідно з результатами досліджень, зменшення щільності синапсів через посилену елімінацію (прунінг) мікрогліальними клітинами є одним із них [46,54].

## Висновки

1. РФМ – сукупність порушень мовлення та мислення, що стосуються переважно його форми. Для клініко-нейровізуалізаційних досліджень застосовують спрощене розрізнення позитивного та негативного РФМ за шкалою PANSS. Позитивний РФМ виявляється дезорганізацією процесів мислення (мовленнєвої семантики), маніфестує симптомами «сходження з рейок», збільшення обсягу мовленнєвої продукції, використання нових слів. Негативний РФМ виявляється переважно регуляторними порушеннями мислення та мовлення (бідність, сповільненість, стереотипність, конкретизми).

2. За даними морфометричної МРТ, розвиток обох форм РФМ асоційований з атрофією нейрональних кіл, пов'язаних із контролем когніцій та імпульсів (префронтальна та передня поясна кора), емоційної обробки (амігдала), абстрактного мислення та уяви (латеральна потилична кора).

2.1. Є фундаментальні морфологічні відмінності між позитивним і негативним РФМ. Унікальною особливістю позитивного РФМ є атрофія структур лівої скроневі частки, пов'язаних із мовленням, що призводить до розладів семантичних функцій. Негативний РФМ асоціюється передусім з ураженням префронтально-цигулярних кіл, що є анатомо-функціональним субстратом виконавчих функцій.

2.2. Під час віртуально-гістологічних досліджень встановили низку особливостей різних форм РФМ на клітинному та субклітинному рівнях. Обидві форми пов'язані з білатеральними змінами астроцитів і дендритних шипів у залучених анатомічних ділянках. Позитивний РФМ також асоціюється з патологічними змінами мікроглії у двох півкулях мозку. При негативному РФМ мікрогліальні порушення виявляють лише в правій гемісфері.

2.3. Виразніші мікрогліальні зміни (переважно надмірний синаптичний прунінг) свідчать про важливість механізмів нейророзвитку у генезі позитивних симптомів РФМ при шизофренії. Залучення астрогліальних уражень передбачає негативний вплив на глутаматергічну трансмісію при обох формах РФМ і необхідність створення відповідних психофармакологічних стратегій.

### Відомості про авторів:

Левада О. А., д-р мед. наук, професор каф. загальної практики – сімейної медицини та психіатрії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4113-8706

Троян О. С., PhD, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини та психіатрії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6160-4604

### Information about authors:

Levada O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Psychiatry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Troian O. S., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Psychiatry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Kircher T, Bröhl H, Meier F, Engelen J. Formal thought disorders: from phenomenology to neurobiology. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(6):515-26. doi: [10.1016/S2215-0366\(18\)30059-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30059-2)
- Kircher T, Krug A, Stratmann M, Ghazi S, Schales C, Frauenheim M, et al. A rating scale for the assessment of objective and subjective formal Thought and Language Disorder (TALD). *Schizophr Res*. 2014;160(1-3):216-21. doi: [10.1016/j.schres.2014.10.024](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.024)
- Jerónimo J, Queirós T, Cheniaux E, Telles-Correia D. Formal Thought Disorders-Historical Roots. *Front Psychiatry*. 2018;9:572. doi: [10.3389/fpsy.2018.00572](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00572)
- Roche E, Lyne J, O'Donoghue B, Segurado R, Behan C, Renwick L, et al. The prognostic value of formal thought disorder following first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2016;178(1-3):29-34. doi: [10.1016/j.schres.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.017)
- Marengo JT, Harrow M. Schizophrenic thought disorder at follow-up. A persistent or episodic course? *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(7):651-9. doi: [10.1001/archpsyc.1987.01800190071011](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190071011)
- Oeztuerk OF, Pigoni A, Wenzel J, Haas SS, Popovic D, Ruef A, et al. The clinical relevance of formal thought disorder in the early stages of psychosis: results from the PRONIA study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(3):403-13. doi: [10.1007/s00406-021-01327-y](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01327-y)
- Constantinides C, Han LK, Alloza C, Antonucci LA, Arango C, Ayesa-Arriola R, et al. Brain ageing in schizophrenia: evidence from 26 international cohorts via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Mol Psychiatry*. 2023;28(3):1201-9. doi: [10.1038/s41380-022-01897-w](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01897-w)
- Nickl-Jockschat T, Sharkey R, Bacon C, Peterson Z, Rootes-Murdy K, Salvador R, et al. Neural Correlates of Positive and Negative Formal Thought Disorder in Individuals with Schizophrenia: An ENIGMA Schizophrenia Working Group Study. *Res Sq [Preprint]*. 2023 Sep 28;rs.3.rs-3179362. doi: [10.21203/rs.3.rs-3179362/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3179362/v1)
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-80. doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021)
- van Erp TG, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;84(9):644-54. doi: [10.1016/j.biopsych.2018.04.023](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023)
- Chen J, Wensing T, Hoffstaedter F, Cieslik EC, Müller VI, Patil KR, et al. Neurobiological substrates of the positive formal thought disorder in schizophrenia revealed by seed connectome-based predictive modeling. *Neuroimage Clin*. 2021;30:102666. doi: [10.1016/j.nicl.2021.102666](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102666)
- Andreasen NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr Bull*. 1986;12(3):473-82. doi: [10.1093/schbul/12.3.473](https://doi.org/10.1093/schbul/12.3.473)
- Little PF, Ngan ET, Caissie SL, Anderson CM, Bates AT, Quedest DJ, et al. Thought and Language Index: an instrument for assessing thought and language in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2002;181:326-30. doi: [10.1192/bjp.181.4.326](https://doi.org/10.1192/bjp.181.4.326)
- Johnston MH, Holzman PS. Assessing schizophrenic thinking. San Francisco: Jossey-Bass, 1979.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261)
- Opler MG, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11-12):77-81.
- Roche E, Creed L, MacMahon D, Brennan D, Clarke M. The Epidemiology and Associated Phenomenology of Formal Thought Disorder: A Systematic Review. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):951-62. doi: [10.1093/schbul/sbu129](https://doi.org/10.1093/schbul/sbu129)
- Yalincetin B, Bora E, Binbay T, Ulas H, Akdede BB, Alptekin K. Formal thought disorder in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2017;185:2-8. doi: [10.1016/j.schres.2016.12.015](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.015)
- McKenna P, Oh T. Schizophrenic speech. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
- Palaniyappan L, Mahmood J, Balain V, Mouglin O, Gowland PA, Liddle PF. Structural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: An ultra-high field multivariate morphometry study. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):305-12. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.022](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.022)

21. Jung S, Lee A, Bang M, Lee SH. Gray matter abnormalities in language processing areas and their associations with verbal ability and positive symptoms in first-episode patients with schizophrenia spectrum psychosis. *Neuroimage Clin.* 2019;24:102022. doi: [10.1016/j.nicl.2019.102022](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102022)
22. Nickl-Jockschat T, Schneider F, Pagel AD, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Progressive pathology is functionally linked to the domains of language and emotion: meta-analysis of brain structure changes in schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261 Suppl 2(Suppl 2):S166-71. doi: [10.1007/s00406-011-0249-8](https://doi.org/10.1007/s00406-011-0249-8)
23. Horne CM, Vanes LD, Verneuil T, Mouchlianitis E, Szentgyorgyi T, Averbeck B, et al. Cognitive control network connectivity differentially disrupted in treatment resistant schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102631. doi: [10.1016/j.nicl.2021.102631](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102631)
24. Wensing T, Cieslik EC, Müller VI, Hoffstaedter F, Eickhoff SB, Nickl-Jockschat T. Neural correlates of formal thought disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(10):4946-65. doi: [10.1002/hbm.23706](https://doi.org/10.1002/hbm.23706)
25. Yi HG, Leonard MK, Chang EF. The Encoding of Speech Sounds in the Superior Temporal Gyrus. *Neuron.* 2019;102(6):1096-110. doi: [10.1016/j.neuron.2019.04.023](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.023)
26. Yan T, Zhuang K, He L, Liu C, Zeng R, Qiu J. Left temporal pole contributes to creative thinking via an individual semantic network. *Psychophysiology.* 2021;58(8):e13841. doi: [10.1111/psyp.13841](https://doi.org/10.1111/psyp.13841)
27. Palaniyappan L, Homan P, Alonso-Sanchez MF. Language Network Dysfunction and Formal Thought Disorder in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2023;49(2):486-97. doi: [10.1093/schbul/sbac159](https://doi.org/10.1093/schbul/sbac159)
28. Goldberg TE, Alotaib MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR. Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *Am J Psychiatry.* 1998;155(12):1671-6. doi: [10.1176/ajp.155.12.1671](https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1671)
29. Barrera A, McKenna PJ, Berrios GE. Formal thought disorder in schizophrenia: an executive or a semantic deficit? *Psychol Med.* 2005;35(1):121-32. doi: [10.1017/s003329170400279x](https://doi.org/10.1017/s003329170400279x)
30. Stefaniak JD, Alyahya RS, Lambon Ralph MA. Language networks in aphasia and health: A 1000 participant activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroimage.* 2021;233:117960. doi: [10.1016/j.neuroimage.2021.117960](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117960)
31. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain.* 2000;123 (Pt 11):2189-202. doi: [10.1093/brain/123.11.2189](https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189)
32. de la Vega A, Chang LJ, Banich MT, Wager TD, Yarkoni T. Large-Scale Meta-Analysis of Human Medial Frontal Cortex Reveals Tripartite Functional Organization. *J Neurosci.* 2016;36(24):6553-62. doi: [10.1523/JNEUROSCI.4402-15.2016](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4402-15.2016)
33. Bradfield LA, Hart G. Rodent medial and lateral orbitofrontal cortices represent unique components of cognitive maps of task space. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;108:287-94. doi: [10.1016/j.neubiorev.2019.11.009](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.009)
34. Aben B, Buc Calderon C, Van den Bussche E, Verguts T. Cognitive Effort Modulates Connectivity between Dorsal Anterior Cingulate Cortex and Task-Relevant Cortical Areas. *J Neurosci.* 2020;40(19):3838-48. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2948-19.2020](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2948-19.2020)
35. Yee DM, Crawford JL, Lamichhane B, Braver TS. Dorsal Anterior Cingulate Cortex Encodes the Integrated Incentive Motivational Value of Cognitive Task Performance. *J Neurosci.* 2021;41(16):3707-20. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2550-20.2021](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2550-20.2021)
36. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):423-33. doi: [10.1038/nrn2651](https://doi.org/10.1038/nrn2651)
37. Murray RJ, Brosch T, Sander D. The functional profile of the human amygdala in affective processing: insights from intracranial recordings. *Cortex.* 2014;60:10-33. doi: [10.1016/j.cortex.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.010)
38. Ganis G, Thompson WL, Kosslyn SM. Brain areas underlying visual mental imagery and visual perception: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2004;20(2):226-41. doi: [10.1016/j.cogbrainres.2004.02.012](https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.02.012)
39. Onitsuka T, McCarley RW, Kuroki N, Dickey CC, Kubicki M, Demeo SS, et al. Occipital lobe gray matter volume in male patients with chronic schizophrenia: A quantitative MRI study. *Schizophr Res.* 2007;92(1-3):197-206. doi: [10.1016/j.schres.2007.01.027](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.027)
40. Tohid H, Faizan M, Faizan U. Alterations of the occipital lobe in schizophrenia. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(3):213-24. doi: [10.17712/nsj.2015.3.20140757](https://doi.org/10.17712/nsj.2015.3.20140757)
41. Bergmann J, Genç E, Kohler A, Singer W, Pearson J. Smaller Primary Visual Cortex Is Associated with Stronger, but Less Precise Mental Imagery. *Cereb Cortex.* 2016;26(9):3838-50. doi: [10.1093/cercor/bhv186](https://doi.org/10.1093/cercor/bhv186)
42. Dijkstra N, Bosch SE, van Gerven MA. Vividness of Visual Imagery Depends on the Neural Overlap with Perception in Visual Areas. *J Neurosci.* 2017;37(5):1367-73. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3022-16.2016](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3022-16.2016)
43. Barry DN, Love BC. A neural network account of memory replay and knowledge consolidation. *Cereb Cortex.* 2022;33(1):83-95. doi: [10.1093/cercor/bhac054](https://doi.org/10.1093/cercor/bhac054)
44. Shin J, French L, Xu T, Leonard G, Perron M, Pike GB, et al. Cell-Specific Gene-Expression Profiles and Cortical Thickness in the Human Brain. *Cereb Cortex.* 2018;28(9):3267-77. doi: [10.1093/cercor/bhx197](https://doi.org/10.1093/cercor/bhx197)
45. Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, Shen EH, Ng L, Miller JA, et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature.* 2012;489(7416):391-9. doi: [10.1038/nature11405](https://doi.org/10.1038/nature11405)
46. Seligren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):374-85. doi: [10.1038/s41593-018-0334-7](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0334-7)
47. Glausier JR, Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience.* 2013;251:90-107. doi: [10.1016/j.neuroscience.2012.04.044](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.044)
48. Moyer CE, Shelton MA, Sweet RA. Dendritic spine alterations in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2015;601:46-53. doi: [10.1016/j.neulet.2014.11.042](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.042)
49. Chung WS, Allen NJ, Eroglu C. Astrocytes Control Synapse Formation, Function, and Elimination. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(9):a020370. doi: [10.1101/cshperspect.a020370](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020370)
50. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(3):272-81. doi: [10.1016/S2215-0366\(19\)30302-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30302-5)
51. Notter T. Astrocytes in schizophrenia. *Brain Neurosci Adv.* 2021;5:23982128211009148. doi: [10.1177/23982128211009148](https://doi.org/10.1177/23982128211009148)
52. Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, Krystal JH. The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31 Suppl 2:104-9. doi: [10.1055/s-2007-979354](https://doi.org/10.1055/s-2007-979354)
53. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull.* 2010;83(3-4):108-21. doi: [10.1016/j.brainresbull.2010.04.006](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.006)
54. Wong TY, Radua J, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Albajes-Eizaguirre A, Solanes A, et al. An overlapping pattern of cerebral cortical thinning is associated with both positive symptoms and aggression in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med.* 2020;50(12):2034-45. doi: [10.1017/S0033291719002149](https://doi.org/10.1017/S0033291719002149)