

Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Aphasic Stroke : A Randomized Controlled Pilot Study

Nora Weiduschat, Alexander Thiel, Ilona Rubi-Fessen, Alexander Hartmann, Josef Kessler, Patrick Merl, Lutz Kracht, Thomas Rommel and Wolf Dieter Heiss

Stroke. 2011;42:409-415; originally published online December 16, 2010;
doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597864

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2010 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/42/2/409>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2012/02/26/STROKEAHA.110.597864.DC1.html>
<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2012/02/26/STROKEAHA.110.597864.DC2.html>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:
<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Aphasic Stroke

A Randomized Controlled Pilot Study

Nora Weiduschat, MD, MSc*; Alexander Thiel, MD, PhD*; Ilona Rubi-Fessen; Alexander Hartmann, MD, PhD; Josef Kessler, PhD; Patrick Merl, MD; Lutz Kracht, MD; Thomas Rommel, MD, PhD; Wolf Dieter Heiss, MD, PhD

Background and Purpose—Although functional imaging studies suggest that recruitment of contralesional areas hinders optimal functional reorganization in patients with aphasic stroke, only limited evidence is available on the efficacy of noninvasive brain stimulation such as repetitive transcranial magnetic stimulation aimed at suppression of contralateral overactivation.

Methods—In this randomized, controlled, blinded pilot study, the effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over right-hemispheric Broca homolog in subjects with poststroke aphasia in the subacute stage was examined. According to their group allocation, patients received, in addition to conventional speech and language therapy, multiple sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation either over the right-hemispheric inferior frontal gyrus (intervention group) or over the vertex (control group). The primary outcome parameter was the change in laterality indices as quantified by activation positron emission tomography before and after the 2-week intervention period. The clinical efficacy was evaluated with the Aachen Aphasia Test.

Results—At baseline, no group differences were discovered for age, laterality indices, or mean Aachen Aphasia Test scores. Four patients were lost to follow-up, but none due to side effects of the transcranial magnetic stimulation. Positron emission tomography revealed an activation shift toward the right hemisphere in the control group ($P=0.0165$), which was absent in the intervention group. Furthermore, the latter improved significantly clinically by a mean of 19.8 points in the Aachen Aphasia Test total score ($P=0.002$), whereas the control group did not. There was however no clear linear relationship between the extent of laterality shift and clinical improvement ($r=0.193$, $P=\text{nonsignificant}$).

Conclusions—Repetitive transcranial magnetic stimulation might be an effective, safe, and feasible complementary therapy for poststroke aphasia. (*Stroke*. 2011;42:409-415.)

Key Words: plasticity ■ recovery ■ stroke ■ transcranial magnetic stimulation ■ treatment

Aphasia is a frequent sequel of stroke with serious effects on the patient's autonomy and quality of life and requires speech and language therapy by which significant improvements of language and communication deficits can be achieved if administered intensively and for prolonged periods.^{1,2} Additional drug treatment was only of limited efficacy in a few studies^{3,4} and therefore new supportive therapies are required. One strategy might be the inhibition of abnormally activated areas of the language network, which might affect the reintegration of primary speech areas. Although clinical improvement is also seen in patients with right-hemispheric activation, preliminary studies in a few patients with chronic aphasia suggest that the restoration of the left-hemispheric language network by

inhibition of the overactive right homotopic frontal speech areas with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a complementary treatment is linked to better recovery.⁵⁻⁷ Recently the electrophysiological effects of transcranial magnetic stimulation on chronic aphasia have been investigated.⁸ We now report the first preliminary randomized and sham-stimulation controlled study in patients with subacute stroke designed to investigate this concept and demonstrate the associated effects on activation patterns and clinical outcome.

Materials and Methods

Recruitment

Study patients were recruited at the rehabilitation hospital RehaNova in Cologne, Germany. Inclusion criteria were aphasia due to cerebral

Received July 22, 2010; final revision received August 19, 2010; accepted August 23, 2010.

From the Department of Neurology (N.W., J.K.), University of Cologne, Cologne, Germany; Max-Planck-Institute for Neurological Research (N.W., L.K., W.D.H.), Cologne, Germany; the Department of Neurology (A.T.), McGill University, Montreal, Canada; and RehaNova GmbH (I.R.-F., A.H., P.M., T.R.), Cologne, Germany.

*N.W. and A.T. contributed equally to this study.

Correspondence to Alexander Thiel, MD, PhD, Department of Neurology & Neurosurgery, McGill University at Jewish General Hospital, 3755 Chemin de la Cote Sainte Catherine, Montreal, QC, H3T 1E2, Canada. E-mail alexander.thiel@mcgill.ca

© 2011 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597864

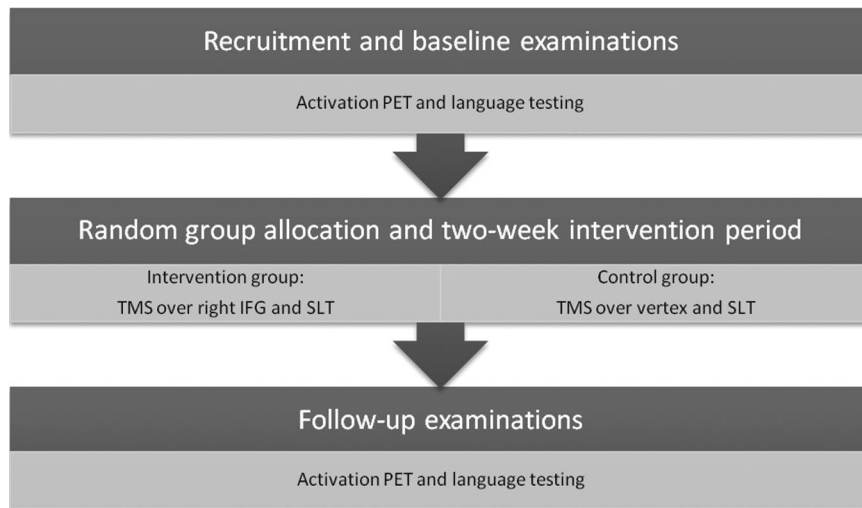


Figure 1. Activation PET imaging and language testing were performed at baseline before randomization and after the rehabilitation period.

infarction, recruitment within 16 weeks poststroke, right-handedness (as determined by the Laterality Questionnaire by Salmasso and Longoni), age between 55 and 85 years, and German as the first language. Exclusion criteria were symptomatic prior cerebrovascular accidents, neurodegenerative or psychiatric disease, epilepsy or electroencephalography-documented epileptic discharges, insulin-dependent diabetes mellitus, renal or liver failure, metal parts in the body, life-threatening diseases, and auditory or visual deficits that might impair testing. Medication that alters brain excitability was not exclusionary. Written informed consent was obtained from all subjects. The Ethics Committee of the University of Cologne and the Federal Office for Radiation Protection approved the study protocol. Due to the pilot character of the study, no sample size calculation was performed.

Language Performance and Positron Emission Tomographic Imaging

Each subject was examined with the Aachen Aphasia Test (AAT) battery by experienced speech and language therapists.⁹ In German-speaking countries, the AAT is a commonly used assessment tool for aphasic patients, which includes evaluations of spontaneous language production (communicative behavior, automatized language, articulation and prosody, semantics, phonetics and syntax); general comprehension (Token test); oral repetition of phonemes, words, and sentences; written language (reading and writing functions); capability of describing objects, situations, and actions (confrontation naming); and comprehension of spoken and written language. Obtained scores can be transformed into standardized scores (*t* values) and percentile ranks.

The activation condition during H_2O^{15} positron emission tomography (PET) consisted of a silent verb-generation task.¹⁰ During the activation condition, patients had to generate semantically matching verbs to high-frequency German nouns presented over headphones at a fixed rate of 1 noun every 5 seconds. Before the scans, patients were extensively trained in and outside the scanner room as well as with and without headphones, being confronted with different nouns every time. Participants were scanned with eyes closed. The activation and the resting condition were each presented 4 times in a balanced sequence. Each condition was started simultaneously with injection and continued until scan completion.

The PET scans measuring the regional cerebral blood flow at rest and during the activation condition were performed on a CTI/Siemens ECAT EXACT HR Scanner in 3-dimensional mode.¹¹ PET sessions consisted of 8 subsequent scans each with an intravenous bolus injection of 370 MBq of H_2O^{15} and a waiting time of 10 minutes between injections. Data acquisition started automatically, when the number of true counts exceeded the baseline level for >5 kcounts and lasted for 45 seconds. After corrections for random coincidences, scatter, and measured attenuation, each scan was

reconstructed to 47 slices (3.125-mm thickness and 2.2-mm pixel size) using 3-dimensional filtered backprojection yielding images of relative cerebral blood flow. After the 2-week rehabilitation period including rTMS and speech and language therapy, the AAT was repeated and further PET scans were obtained using the same verb-generation paradigm with different nouns (Figure 1).

Repetitive rTMS Sessions

After the baseline examinations, sealed envelopes with the random group allocation were sent to the rehabilitation facility. According to this allocation, subjects received either inhibitory 1-Hz rTMS over the right triangular part of the inferior frontal gyrus (IFG; TMS group) or over the vertex (sham group) using a Magstim Rapid² stimulator with a double 70-mm coil. Choosing the right triangular part of the IFG as a target structure was based on previous studies demonstrating its significance in patients with chronic poststroke aphasia.^{7,12}

T1-weighted, high-resolution MR scans were obtained to determine the optimal position for the TMS coil according to the surface distance measurements method.¹³ The distance measurements to localize the IFG were applied with a marker in both groups, although this target structure was only stimulated in the intervention group. Following Naeser et al, treatment and sham stimulation sessions were conducted 5 days per week for a 2-week period, yielding 8 to 10 sessions per subject (mean, 9.2). Not every patient received 10 sessions of TMS due to patients' indispositions unrelated to the study. During every session, subjects were stimulated for 20 minutes with a frequency of 1 Hz and a stimulation intensity of 90% of the daily defined individual motor threshold. The stimulation parameters were chosen according to current safety guidelines for rTMS.¹⁴

Speech and Language Therapy Sessions

Each TMS session was immediately followed by speech and language therapy by clinically certified and blinded therapists. We refrained from concurrent magnetic stimulation and speech therapy due to the noise of the stimulator and the muscle contractions, which would have prevented effective therapy. All patients received model-oriented aphasia therapy focused on the individual specific linguistic problems. A duration of 45 minutes was chosen to fully use the assumed TMS effects on the cortical excitability (which are estimated to persist for at least 30 minutes) at the time of not overexerting the patients.¹⁵ The speech therapy plans had in common that such tasks were chosen that are assumed to activate left-hemispheric language areas.^{16–19} Strongly stimulating techniques such as the melodic intonation therapy were foregone.

Data Analyses

Peak activations in the IFG, upper temporal lobes, and the supplementary motor areas were localized and quantified on the

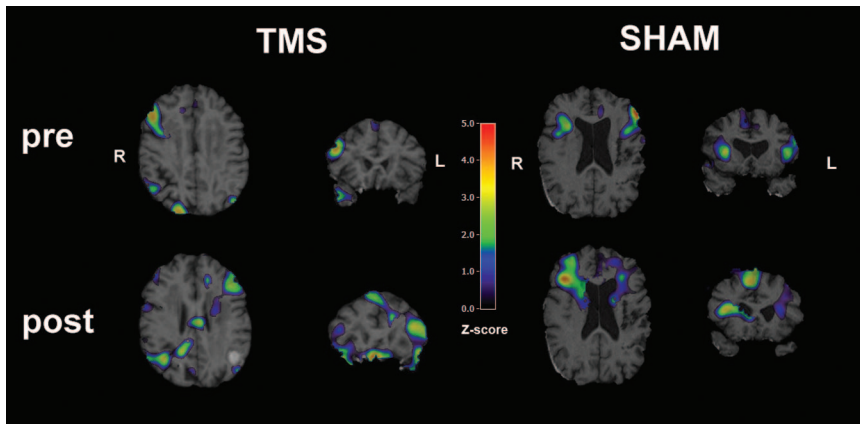


Figure 2. Illustrative single subject activation during verb generation in 1 subject of the TMS group (Patient 7) and the sham group (Patient 6), respectively, before and after the 2-week rehabilitation period. Although there is a reactivation of left-hemispheric structures in the patient of the intervention group, the patient of the sham group presents with increasing right-hemispheric activity.

z-transformed activation images merged with the coregistered MR images (Figure 2) as previously described.²⁰ For data analysis, we used SPSS Statistics Version 17.0. We calculated laterality indices (LIs) as a measure of the hemispheric dominance in every region according to the formula $LI = ([peak_left - peak_right] / [peak_left + peak_right]) * 100$ with positive values representing left-hemispheric dominance. These indices as well as the standardized language test results (t-scores) at different time points were analyzed with 2-sample *t* tests for paired and unpaired groups taking into account the group allocation. The correlation between the extent of laterality shifts and the clinical improvement were calculated using Pearson. Gaussian distribution was confirmed with Shapiro-Wilk tests; 1-sided probability values were calculated to test the directed hypothesis that the treatment group would show greater improvement than the sham groups.

Results

Recruitment was undertaken from May 2008 until August 2009. Of 14 recruited right-handed patients with different aphasia syndromes such as Broca and Wernicke, as classified by the ALLOC classification procedure (Table 1), 3 were lost to follow-up due to temporary malfunction of the TMS device or claustrophobia in the PET or MR scanner. Furthermore, a patient with amnesic aphasia was also excluded, because she exhibited near complete spontaneous remission even before intervention start. Six patients were allocated to the TMS group, whereas 4 patients were in the sham group. All subjects had left-hemispheric lesions due to first-time ischemic or hemorrhagic stroke that varied in size and location but without any significant group difference concerning the lesion size (Table 1). The mean age was 65 years with no significant group difference (TMS group 66.6, sham group 63.75 years). No patient withdrew his or her consent because of the TMS sessions and no serious adverse effect was reported. However, in 2 patients of the TMS group, the stimulation intensity had to be decreased because of patients' discomfort on 2 of 10 and 7 of 10 stimulation days, respectively. The mean required intensity decreases were approximately 15% and 30% of the target intensity.

On average, baseline PET were conducted 50 days poststroke (TMS group 45 days, sham group 57 days, $P = \text{non-significant}$) with no significant between-group difference in LIs for all analyzed regions (Table 2). Comparison of LIs of the IFG pre- and postintervention across the entire sample, independent of the treatment groups, indicated an average increase in right-hemispheric activity ($P = \text{non-significant}$). Subjects of the sham

group caused this overall increase having significantly lower LIs posttreatment ($P = 0.0165$) indicating greater right-hemispheric activity. In contrast, a non-significant LI increase was observed in the TMS group. Direct comparison of this change in LIs (laterality shift) revealed a significant difference between groups ($P = 0.008$; Figure 3). For the supplementary motor area and the upper temporal region, there was a non-significant tendency to lateralize to the left hemisphere without any significant group difference (Table 2).

Concerning the clinical improvement as determined by the increase of the total AAT score, exploratory analyses showed a significant group difference ($P = 0.047$; Figure 4; Table 3). At baseline 49 days poststroke (TMS group 45 days, sham group 57 days), there had been no significant group difference concerning mean AAT scores (TMS group 239, sham group 249), but during the intervention period, patients of the TMS group improved significantly by 19.8 points in the AAT total score ($P = 0.002$), whereas sham-stimulated subjects improved by 8.5 points ($P = \text{non-significant}$). However, there was no clear linear relationship between the extent of laterality shift and clinical improvement ($r = 0.193$, $P = \text{non-significant}$). Exploratory Wilcoxon signed-rank tests revealed a significant improvement in the subtest naming of the AAT ($P = 0.03$) only in the TMS group. There was however no significant group difference concerning the improvement in single subtests.

Discussion

Rationale

The rationale of using rTMS as a complementary therapy in neurorehabilitation is mainly to decrease the cortical excitability in regions that are presumed to hinder optimal recovery.²¹ In our pilot study, we assumed that right-hemispheric activation in aphasia patients represents an inferior adaptive strategy⁷ and hence we aimed to suppress activation in right the IFG with low-frequency rTMS.

Most adults exhibit lateralization of the language relevant areas to the left hemisphere.²² Functional imaging studies have suggested that this specialization is facilitated by the inhibition of adjacent, but also more remote cortical regions.²³ A recent PET study directly demonstrated the discontinuation of this inhibition by suppressing the cortical excitability of the left IFG using repetitive rTMS.²⁴

Table 1. Demographic and Language Data

Patient No.	Group	Age, Years	Sex	Days Since Infarction	Type of Aphasia	Infarct Volume, mm ³	Lesion Location	SLT Method	SLT Tasks
1	Sham	59	M	37	Broca, nonfluent	6975	Frontal operculum, inferior precentral gyrus	PO	NP, R, MP, WN
6	Sham	68	M	97	Broca, nonfluent	687	Supramarginal gyrus, posterior superior temporal gyrus	PO	NP, R, WN
8	Sham	61	M	50	Global, nonfluent	17 978	Entire MCA territory	S	NS, WP, YN
12	Sham	67	M	46	Wernicke, fluent	88 882	Frontal operculum, posterior inferior frontal gyrus, anterior insula	SP	NS, SFA, R
				Mean, 57.5*		Mean, 28 630.5*			
3	TMS	59	F	50	Wernicke, fluent	12 956	Posterior superior temporal gyrus	P	NP, R, MP
4	TMS	66	F	78	Amnesic, fluent	1209	Putamen, external capsule, posterior insula	P	NP, R, MP
7	TMS	59	F	44	Global, nonfluent	1114	Posterior superior temporal gyrus, angular gyrus	SP	NS, R
10	TMS	83	M	21	Wernicke, fluent	61 238	Frontal operculum, posterior inferior frontal gyrus, anterior insula	S, SP	NS, WP, YN
13	TMS	63	F	60	Wernicke, fluent	15 047	Putamen, external capsule, anterior insula	P	NP, R
14	TMS	70	F	18	Wernicke, fluent	46 511	Posterior superior temporal gyrus, angular gyrus	SP	NS, WP, YN
				Mean, 45.2*		Mean, 23 012.5*			

The applied speech and language therapy methods and tasks are coded as follows: MP indicates minimal pairs; NP, naming with progressive phonemic cues; NS, naming with semantic cues; P, phonological therapy aiming at the phonological output lexicon; PO, phonological therapy aiming at the phonological and orthographic output lexicon; R, repetition; S, semantic therapy aiming at the semantic system; SFA, semantic feature analysis; SP, semantic therapy aiming at the connection between the semantic system and the phonological output lexicon; WN, written naming; WP, word–picture matching; YN, yes–no judgments for attributive information about the pictures.

*No significant between-group difference.

SLT indicates speech and language therapy; M, male; F, female; MCA, middle cerebral artery.

In a similar way, the functional networks involved in language tasks are modified in patients recovering from aphasic stroke. The cortical excitability in perilesional, but also contralateral homologous, regions is increased.^{25,26} Several studies indicated the unfavorable influence of these

abnormal right-hemispheric activation patterns for language recovery^{27–29}; other neuroimaging studies confirm that patients with a favorable outcome predominantly functionally reintegrate left-hemispheric structures.^{26,27,30} Thus, recovery of poststroke aphasia seems to be most effective when perilesional cortical areas can be reactivated.^{5,22} This was

Table 2. Lis for the IFG, the Upper Temporal Region (Temporal), and the Supplementary Motor Area Before and After the Intervention Period (Pre/Post), No. of TMS Sessions, and Time Between Infarction and Baseline PET in Days

Patient No.	Group	LI IFG Pre/Post	LI Temporal Pre/Post	LI SMA Pre/Post
1	Sham	12/–30	–34/–8	20/22
6	Sham	17/–12	–20/–12	18/24
8	Sham	22/3	–100/–100	–38/39
12	Sham	27/–41	–51/–49	–100/–100
3	TMS	17/54	38/–47	27/11
4	TMS	8/–12	–24/–6	40/24
7	TMS	–49/–17	1/0	–10/2
10	TMS	–100/–31	–15/24	–29/2
13	TMS	81/59	–7/20	–19/11
14	TMS	–8/35	–100/2	0/6

SMA indicates supplementary motor area.

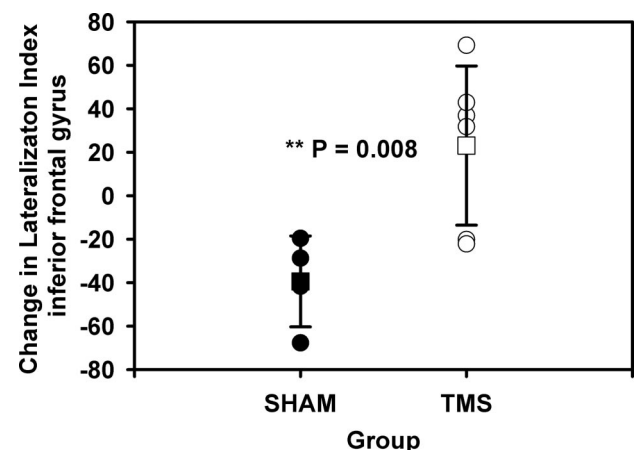


Figure 3. Change of Lis in Broca area with positive values indicating a shift toward the left hemisphere and negative values indicating a shift to the right.

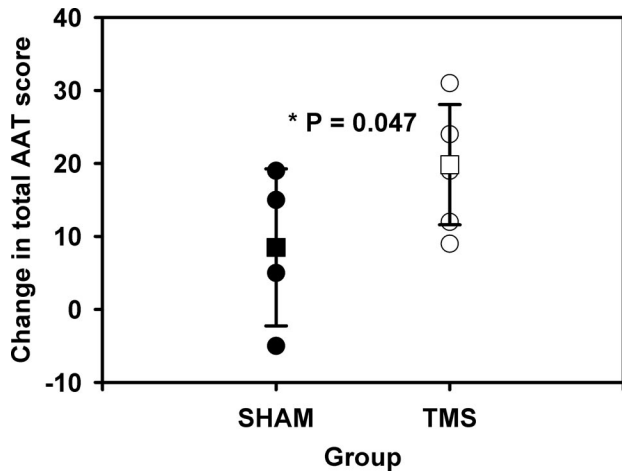


Figure 4. Clinical improvement as measured by the AAT.

confirmed by studies aiming at facilitation of left-hemispheric activation in patients with chronic aphasia using transcranial direct-current stimulation, which suggested increased naming accuracy after anodal or cathodal stimulation of left-hemispheric areas, respectively.^{31,32} The role of a persistently increased contralateral activation however remains open to debate. According to some authors, it should be seen as a maladaptive, ineffective compensation channeled by the loss of left-hemispheric inhibition due to the lesion.^{19,30,33–35}

Uncontrolled case reports indicate persistent positive effects of repeatedly administered, inhibitory rTMS to the right-hemispheric Broca homolog in patients with chronic aphasia,^{6,7} although a recent open-protocol study by the same group suggests a good response for some patients only.⁵ Another uncontrolled case-series presented a clinical improvement in patients with chronic aphasia who were treated with low-frequency rTMS over the area that was homologous to the most activated one during word repetition, arguing that transcallosal inhibition of the compensating region should be suppressed irrespective of the hemisphere.³⁶ However, the lack of a control group in all of these studies does not allow a final conclusion.

PET Imaging and Data Analysis

Our data analysis focused on the change of the laterality index in the IFG, calculated by subtraction of the laterality indices pre- and post-TMS, with additional exploration of clinical outcome parameters. LIs were based on peak values within the regions of interest. In patients in whom the IFG is completely destroyed, left frontal activations can occur in cortex adjacent to the lesion.²⁰ We thus evaluated peak activations in the immediate surrounding target area in those cases. Because the absolute level of activation can vary between patients, we used LIs as outcome variables to test our primary hypothesis that inhibitory stimulation of the contralateral homologous region would shift task-induced brain activity back to the left hemisphere. As hypothesized, we observed an activation shift toward the right hemisphere in the control group, which was suppressed in the therapy group.

The observed between-group differences in both network reorganization and clinical improvement were relatively large so that they were significant despite our limited sample size and the use of a placebo group, which typically decreases observed effects.³⁷ We did not control for factors such as gender, infarction size, or time since stroke, which may have caused significant bias into any direction. However, infarction size and time since stroke did not differ significantly between the groups.

Transcranial Magnetic Stimulation

In contrast to former studies, we included a control group that received speech and language therapy and TMS with the same intensity and duration as the therapy group, but that was stimulated over the vertex instead of the right-hemispheric IFG. Because TMS elicits sensations such as muscle twitches, this sham-stimulation procedure as well as the high level of blinding increased the specific contrast between the groups. Stimulating the vertex very probably has no negative effect on speech and language, as it has none in healthy subjects.³⁸

To establish a therapy protocol that could easily be used in large multicenter trials of stroke rehabilitation, we chose a navigation method that is based on individual neuroanatomy but does not require devices for stereotaxic tracking. Com-

Table 3. Subtest and Total Scores in the AAT Before and After the Intervention Period (Pre/Post) TT Token Test

Patient No.	TT (Error) Pre/Post*		Repetition Pre/Post*		Written Pre/Post*		Naming Pre/Post*		Comprehension Pre/Post*		Total Pre/Post Maximum
	Maximum 50	TT T-Value	Maximum 150	Rep. T-Value	Maximum 90	Written T-Value	Maximum 120	Naming T-Value	Maximum 120	Comprehension of T-Value	
01	0/0	73/73	99/110	48/50	47/61	50/53	90/111	53/68	114/113	78/73	302/317
06	0/5	73/65	83/92	45/46	57/53	52/51	50/57	47/47	105/108	64/67	281/276
08	45/40	40/44	0/15	36/37	0/0	34/34	1/0	34/34	0/44	40/40	184/189
12	36/33	46/48	127/132	55/57	47/63	50/54	19/55	41/47	36/52	37/42	229/248
03	40/26	44/50	70/88	43/46	37/65	48/54	80/103	50/60	88/99	54/60	239/270
04	4/3	66/67	146/147	66/68	86/85	68/67	88/106	53/62	84/100	52/60	305/324
07	35/35	47/47	71/54	43/42	15/20	44/45	12/45	41/46	59/73	44/48	219/228
10	32/32	48/48	146/146	66/66	65/82	54/64	40/63	45/48	65/62	46/45	259/271
13	33/27	48/50	97/130	47/56	15/23	44/45	51/83	47/51	49/75	41/49	227/251
14	41/44	43/41	0/59	29/42	10/32	42/47	0/31	34/43	49/46	41/40	189/213

*All scores are raw scores.

pared with state-of-the-art frameless stereotaxy systems, this method for localization of Broca area is sufficiently precise.¹³ Surface distance measurements were calculated in the imaging laboratory and could then easily be communicated to the rehabilitation facility. In the same manner, this could be done in multicenter trials, which increases the applicability of our approach in future studies.

Clinical Variables

Analyses of the change in total AAT score revealed a significant clinical improvement in the therapy group, whereas the patients of the sham group did not improve significantly. The fact that all patients showed some clinical improvement is not contrary to our hypothesis that right-hemispheric recruitment impedes optimal functional recovery. At baseline, there had been no significant group difference concerning mean AAT scores. The significant clinical group difference concerning the AAT improvement in addition to the PET results supports the assumption of a regional hierarchy in regeneration of poststroke aphasia. Looking at the AAT subtests, we found a significant improvement in the naming subtest in the TMS group ($P=0.03$) in line with previous studies.^{6,7}

The patients in our study had different aphasia types with Wernicke aphasia being the most common followed by Broca and global aphasia and 1 patient with anomic aphasia. These figures differ slightly from previous studies with more global and anomic aphasia cases,^{39–41} but this can be explained by our selection of moderately affected subjects. Random allocation to the groups resulted in both Broca aphasia cases being treated in the sham group and the only subject with anomic aphasia being treated in the TMS group. Due to the pilot nature of the present study, the significance of this can only be speculated. Generally it can be said that Broca is more severe than anomic aphasia,³⁹ but also might have a larger potential for clinical improvement.⁴²

Furthermore, given the rationale behind inhibitory stimulation of the right IFG, we would expect the therapy to be especially effective in Broca aphasia. The fact that all patients with Broca aphasia were assigned to the sham group thus indicates that right frontal stimulation is effective, although the lesion does not necessarily affect the Broca area per se. This is in accordance with a previous study in patients with brain tumor, in which we have shown that for a right frontal activation to occur, the lesion needs to affect the perisylvian cortex.²⁰ Such similar remote effects of lesions in different locations may also explain why there is no clear 1-to-1 relationship among lesion location, aphasia type, and extent of improvement of language function.⁴¹

Especially the contribution of subcortical structures in language is not clear.⁴³ A recent study found more severe aphasias in patients with cortical than in subcortical damage,³⁹ but this might be partly due to lesion size rather than specific location alone. In the present study, 2 patients in the TMS group presented with subcortical lesions and had clear, but not higher-than-average, increases in total AAT scores. Interestingly, these 2 patients did not show a shift back to the left hemisphere in response to stimulation.

The inclusion of subjects with heterogeneous aphasia forms and different lesion locations might complicate the interpretation of our preliminary results because these variables affect the activation patterns and mechanisms of cortical reorganization.^{22,44,45} However, as discussed, both frontal and temporal lesions lead to activation of right-hemispheric Broca homolog and thus might benefit from complementary rTMS.²⁰ Furthermore, effectiveness in only selected aphasia syndromes or lesion locations would severely limit the clinical significance of this new approach. It remains however to be tested in future studies if the outcome can further be improved by stimulating syndrome- or lesion-specific sites.

We took several measures to provide for best possible blinding. Subjects in both groups were treated and examined following a protocol that differed only by the magnetic stimulation location. Everyone except those applying the rTMS was blinded. Unblinded analysis was performed only at the level of statistical group comparisons. In retrospect, it might have been advantageous to let an outsider perform a group allocation aimed at balancing for selected patient factors such as the patient gender (minimization) instead of the restricted block randomization (fixed block size of 10 patients without stratification) we used. Randomization strategies are however mostly favored because minimization does not account for elimination of bias on unknown factors.⁴⁶

Summary

We examined patients with aphasia in the subacute phase after first-time stroke. Our results suggest that inhibitory magnetic stimulation of the right-hemispheric Broca homolog together with subsequent speech therapy prevents establishing right-hemispheric lateralization and, furthermore, that this normalization of the activation pattern might be accompanied by better clinical improvement. These results should encourage the next step toward larger multicenter clinical trials. To explore the long-term effectiveness, applicability, and safety of rTMS as a complementary aphasia therapy, large clinical trials including the systematic assessment of adverse effects and the comparison to other methods of noninvasive brain stimulation are necessary. Furthermore, they will examine the value of different rTMS protocols and the effects of rTMS in different lesion locations, thus defining indications and contraindications for specific patients with aphasia.

Acknowledgments

We thank Roman Kraiss and the members of the PET laboratory for their contributions.

Sources of Funding

Supported by The Walter and Marga Boll Foundation and the Wolf-Dieter-Heiss Foundation.

Disclosures

None.

References

1. Basso A. How intensive/prolonged should an intensive/prolonged treatment be? *Aphasiology*. 2005;19:975–984.
2. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*. 2003;34:987–993.

3. Pulvermüller F, Berthier ML. Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiology*. 2008;22:563–599.
4. Small SL, Llano DA. Biological approaches to aphasia treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:443–450.
5. Martin PI, Naeser MA, Ho M, Doron KW, Kurland J, Kaplan J, Wang Y, Nicholas M, Baker EH, Fregni F, Pascual-Leone A. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang*. 2009;111:20–35.
6. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N, Cayer-Meade C, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Tormos JM, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient—case report. *Neurocase*. 2005;11:182–193.
7. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Maria-Tormos J, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang*. 2005;93:95–105.
8. Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O'Sullivan JD, Coulthard A, Wong A. Modulation of N400 in chronic non-fluent aphasia using low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Lang*. 2010 Jul 31 [Epub ahead of print].
9. Huber W, Weniger D, Poeck K, Willmes K. The Aachen Aphasia Test. Rationale and construct validity. *Nervenarzt*. 1980;51:475–482.
10. Herholz K, Thiel A, Wienhard K, Pietrzyk U, von Stockhausen HM, Karbe H, Kessler J, Bruckbauer T, Halber M, Heiss WD. Individual functional anatomy of verb generation. *Neuroimage*. 1996;3:185–194.
11. Wienhard K, Dahlbom M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietrzyk U, Heiss WD. The ECAT EXACT HR: performance of a new high-resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18:110–118.
12. Naeser M, Theoret H, Kobayashi M, Martin P, Nicholas M. Modulation of cortical areas with repetitive transcranial magnetic stimulation to improve naming in nonfluent aphasia [Abstract #133]. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2–6, 2002, Sendai, Japan. *Neuroimage*. 2002;16[supplement 1]:340.
13. Weiduschat N, Habedank B, Lampe B, Poggenborg J, Schuster A, Haupt WF, Heiss WD, Thiel A. Localizing Broca's area for transcranial magnetic stimulation: comparison of surface distance measurements and stereotaxic positioning. *Brain Stimulation*. 2009;2:93–102.
14. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108:1–16.
15. Avanzino L, Bove M, Trompetto C, Tacchino A, Ogliastrò C, Abbruzzese G. 1-Hz repetitive TMS over ipsilateral motor cortex influences the performance of sequential finger movements of different complexity. *Eur J Neurosci*. 2008;27:1285–1291.
16. Fridriksson A, Morrow L. Cortical activation and language task difficulty in aphasia. *Aphasiology*. 2005;19:239–250.
17. Fiebach CJ, Friederici AD, Müller K, von Cramon CY. fMRI evidence for dual routes to the mental lexicon in visual word recognition. *J Cogn Neurosci*. 2002;14:11–23.
18. Rodd JM, Davis MH, Johnsrude IS. The neural mechanisms of speech comprehension: fMRI studies of semantic ambiguity. *Cereb Cortex*. 2005;15:1261–1269.
19. Heim S, Opitz B, Müller K, Friederici AD. Phonological processing during language production: fMRI evidence for a shared production–comprehension network. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003;16:285–296.
20. Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, Ghaemi M, Kracht LW, Habedank B, Heiss WD. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol*. 2001;50:620–629.
21. Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J, Fregni F, Seekins H, Doron K, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang*. 2004;25:181–191.
22. Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain Lang*. 2006;98:118–123.
23. Netz J, Ziemann U, Homburg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res*. 1995;104:527–533.
24. Thiel A, Schumacher B, Wienhard K, Gairing S, Kracht LW, Wagner R, Haupt WF, Heiss WD. Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:1122–1127.
25. Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mishina M, Terashi A. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics. A PET activation study. *Stroke*. 1996;27:897–903.
26. Richter M, Miltner WH, Straube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*. 2008;131:1391–1401.
27. Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Kessler J, Rudolf J, Haupt WF, Heiss WD. Role of the contralateral IFG in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*. 2005;36:1759–1763.
28. Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol*. 1999;45:430–438.
29. Warburton E, Price CJ, Swinburn K, Wise RJ. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:155–161.
30. Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR, Snyder AZ, White DA, Chapman L, Dromerick AW, Fiez JA, Corbetta MD. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*. 2000;55:1883–1894.
31. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*. 2010;41:1229–1236.
32. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mkraciek-Spota S, Vergari M, Zago S, Priori A. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:451–453.
33. Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin*. 2006;36:105–115.
34. Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M, Remy P, François C, Guillaume S, Chain F, Rancurel G, Samson Y. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology*. 1996;47:1504–1511.
35. Price CJ, Crinion J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:429–434.
36. Kakuda W, Abo M, Kaito N, Watanabe M, Senoo A. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study. *Int J Neurosci*. 2010;120:60–66.
37. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148:295–309.
38. Thiel A, Haupt WF, Habedank B, Winhuisen L, Herholz K, Kessler J, Markowitsch HJ, Heiss WD. Neuroimaging-guided rTMS of the left inferior frontal gyrus interferes with repetition priming. *Neuroimage*. 2005;25:815–823.
39. Kang EK, Sohn HM, Kim W, Han TR, Paik NJ. Severity of post-stroke aphasia according to aphasia type and lesion location in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2010;25:123–127.
40. Yang ZH, Zhao XQ, Wang CX, Chen H, Zhang YM. Neuroanatomic correlation of the post-stroke aphasias studied with imaging. *Neurol Res*. 2008;30:356–360.
41. Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:35–43.
42. Bakheit AM, Shaw S, Carrington S, Griffiths S. The rate and extent of improvement with therapy from the different types of aphasia in the first year after stroke. *Clin Rehabil*. 2007;21:941–949.
43. Parkinson BR, Raymer A, Chang YL, Fitzgerald DB, Crosson B. Lesion characteristics related to treatment improvement in object and action naming for patients with chronic aphasia. *Brain Lang*. 2009;110:61–70.
44. Crinion JT, Leff AP. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:667–673.
45. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:76–83.
46. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010 Mar 24 [Epub ahead of print].

Abstract

脳卒中後の失語に対する反復経頭蓋磁気刺激法の効果 — 無作為対照パイロット試験

Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Aphasic Stroke — A Randomized Controlled Pilot Study

Nora Weiduschat, MD, MSc^{1,2}; Alexander Thiel, MD, PhD³; Ilona Rubi-Fessen⁴; Alexander Hartmann, MD, PhD⁴; Josef Kessler, PhD¹; Patrick Merl, MD⁴; Lutz Kracht, MD²; Thomas Rommel, MD, PhD⁴; Wolf Dieter Heiss, MD, PhD²

¹ Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany; ² Max-Planck-Institute for Neurological Research, Cologne, Germany; ³ Department of Neurology, McGill University, Montreal, Canada; and ⁴ RehaNova GmbH, Cologne, Germany

背景および目的: 脳卒中後に失語をきたした患者では、脳の対側領域が動員されることによって最適な機能再構築が妨げられることが、機能的画像研究で示唆されているが、反復経頭蓋磁気刺激法など、対側の過剰な活性化を抑制するための非侵襲的脳刺激法の効果については、限られたエビデンスしか得られていない。

方法: 今回の無作為対照盲検パイロット試験では、脳卒中後に失語をきたした亜急性期患者を対象に、右半球のブローカ野相同部位への1 Hzの反復経頭蓋磁気刺激法の効果を検討した。患者を各群に割り付け、従来の言語療法に加え、右半球の下前頭回(介入群)または頭頂(対照群)への反復経頭蓋磁気刺激を複数セッション実施した。主要評価項目は、2週間の試験期間の前後に賦活時の陽電子断層撮影法(PET)により測定したLaterality indices(優位側の指標, LIs)の変化であった。アーヘン失語症検査により臨

床の有効性を評価した。

結果: ベースライン時の両群の年齢, LI, アーヘン失語症検査の平均スコアに差はみられなかった。4例は追跡不能となったが、いずれも経頭蓋磁気刺激法の副作用によるものではなかった。PETによって、対照群では試験後、右半球に活性化が移行していることが示されたが($p = 0.0165$)、介入群ではこうした移行はみられなかった。さらに、介入群ではアーヘン失語症検査の総スコアが平均して19.8点改善し、臨床的に有意な改善がみられた($p = 0.002$)が、対照群では有意な改善はみられなかった。ただし、LIの変化の程度と臨床的改善の間に明らかな線形関係は認められなかった($r = 0.193$, p -有意差なし)。

結論: 反復経頭蓋磁気刺激法は、脳卒中後の失語に対する有効かつ安全で、実施可能な補充療法となる可能性がある。

Stroke 2011; 42: 409-415

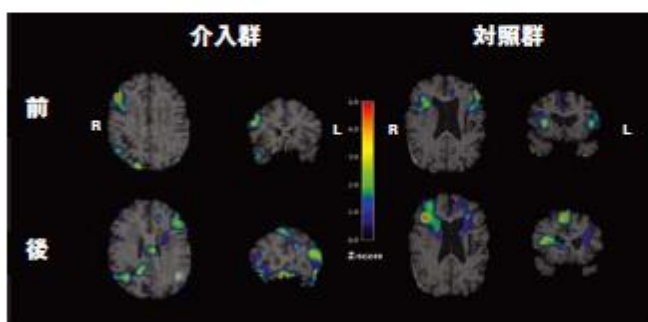


図2

介入群(患者No. 7)および対照群(患者No. 6)における賦活生成像賦活時の活性化の一例。2週間のリハビリテーション期間の前後を示した。介入群の患者では、左半球の構造の再活性化が認められるのに対し、対照群の患者では、右半球の活動が増加している。

Влияние повторяемой транскраниальной магнитной стимуляции при инсульте с афазией. Рандомизированное контролируемое пилотное исследование

Источник: N. Weiduschat, A. Thiel, I. Rubi-Fessen, A. Hartmann, J. Kessler, P. Merl, L. Kracht, T. Rommel, W.D. Heiss. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke. A randomized controlled pilot study. *Stroke* 2011;42:2:409–415

Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany; Max-Planck Institute for Neurological Research, Cologne, Germany; the Department of Neurology, McGill University, Montreal, Canada; and RehaNova GmbH, Cologne, Germany.

Предпосылки и цель исследования. Несмотря на то что результаты функциональной визуализации позволяют предположить, что стимуляция областей мозга, контролирующих речь, способствует оптимальной функциональной реорганизации у пациентов с афазией после инсульта, в настоящее время существует неясность об эффективности немедикаментозной стимуляции мозга, такой как повторяемая транскраниальная магнитная стимуляция, и направлении на подавление или активацию контралатерального полушария.

Методы. В рандомизированном контролируемом слепом исследовании пациенты и исследователи изучали влияние 1 Гц повторяемой транскраниальной магнитной стимуляции зоны, гомологичной зоне Брока, но в правое полушарие, у пациентов с постинсультной афазией в подострой фазе. В соответствии с распределением по группам, в зависимости от традиционной латерализации пациентам проводили повторно или повторно транскраниальной магнитной стимуляции зоны нижней лобной извилины правого полушария (рута двенадцатипятилетия) или лобной области (контралатеральная рута). Первичные показатели исхода были изменены в пользу латерализации, количественно оценены методом повторного измерения эмиссионной томографии до и после 2-недельного курса двенадцатипятилетия. Клиническую эффективность метода сравнили с показателем теста Aphasia Severity Test. **Результаты.** В начале исследования различий в возрасте, уровне образования и средней оценке по Aphasia Severity Test между пациентами обеих групп не было. Четыре пациента были умершими при последующем наблюдении, но ни из-за нежелательных эффектов транскраниальной магнитной стимуляции. По результатам повторного измерения томографии выявили снижение зоны активации в сторону правого полушария в контралатеральной руте ($p=0,0163$), что не было в группе двенадцатипятилетия. Кроме того, в группе двенадцатипятилетия произошло значительное снижение уровня функции, и функция на 12,8 была при афазии (оценки по Aphasia Severity Test ($p=0,002$), тогда как в контралатеральной группе улучшения не зарегистрировано. Однако четкой линейной зависимости между степенью двусторонней латерализации и количеством улучшений не было ($p=0,193$, значение r незначимо). **Выводы.** Повторяемая транскраниальная магнитная стимуляция может быть эффективной, безопасной и практически осуществимой дополнительным методом лечения постинсультной афазии.

Ключевые слова: пластичность (plasticity), восстановление (recovery), инсульт (stroke), транскраниальная магнитная стимуляция (transcranial magnetic stimulation), лечение (treatment)

Афазия после инсульта развивается достаточно часто и оказывает серьезное влияние на независимость и качество жизни пациента. Для восстановления речи необходима логопедия, эффективность которой зависит от интенсивности и продолжительности лечения [1, 2]. В нескольких исследованиях продемонстрировали невысокую эффективность дополнительной медикаментозной терапии [3, 4], в связи с чем возникла необходимость в разработке новых лекарственных препаратов. Одной из стратегий лечения может быть подавление аномально активированных областей речевой сети, которые оказывают влияние на регенерацию первичных речевых зон. Несмотря на то что у пациентов с активацией правого полушария также наблюдается клиническое улучшение, согласно результатам предварительных исследований с участием пациентов с хронической афазией, можно предположить, что восстановление речевой сети левого полушария путем подавления сверхактивных гомологичных речевых зон правого полушария с помощью повторяемой транскраниальной магнитной стимуляции (пТМС) в качестве дополнительного лечения ассоциировано с лучшим восстановлением [5–7]. Совсем недавно были изучены электрофизиологические эффекты транскраниальной

магнитной стимуляции при хронической афазии [8]. В статье представлены данные первого предварительного рандомизированного слепого контролируемого исследования с ложной стимуляцией, разработанного для изучения вышеизложенной концепции и демонстрации соответствующих эффектов на механизмы активации и клинические исходы, с участием пациентов с инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ

В исследование включали пациентов из реабилитационной клиники RehaNova в Кельне, Германия. Критериями включения были: наличие афазии, обусловленной инфарктом головного мозга, срок после перенесенного инсульта должен быть не более 16 недель, праворукость (по результатам теста Lateralized Questionnaire by Salmato and Longoni), возраст от 55 до 85 лет, знание немецкого языка. Использовали следующие критерии исключения: ранее перенесенное симптомное нарушение мозгового кровообращения, нейродегенеративные или психические заболевания, эпилепсия или подтвержденные результатами электроэнцефалографии эпилептическая активность, инсулинозависимый сахарный диабет, почечная или печеночная недостаточность, наличие металлических конструкций в теле, жизнеугрожающие заболевания, а также нарушения слуха и зрения, которые могли

© American Heart Association, Inc., 2011

Адрес для корреспонденции: Alexander Thiel, MD, PhD, Department of Neurology & Neurosurgery, McGill University at Jewish General Hospital, 2375 Avenue de la Côte Ste-Juste, Montreal, QC, H3T 1E2, Canada. E-mail: alexander.thiel@mcgill.ca

отразиться на результатах тестирования. Пациентов, принимающих лекарственные препараты, влияющие на возбудимость головного мозга, не исключали из исследования. Все участники исследования дали письменное информированное согласие. Комитет по этике Кельнского университета и Федеральное ведомство по радиационной защите утвердили протокол исследования. В связи с пилотным характером исследования расчет размера выборки не проводили.

ФУНКЦИЯ РЕЧИ И ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Опытные специалисты по коррекции речи проводили обследование каждого пациента с помощью группы тестов Aachen Aphasia Test (AAT) [9]. Тест AAT в немецкоговорящих странах широко используется для оценки афазии у пациентов и включает оценку спонтанной речевой деятельности (коммуникативное поведение, автоматизированная речь, артикуляция и просодия, семантика, фонетика и синтаксис); общего понимания/восприятия (Token test); устного познания фонем, слов и предложений; письменной речи (функции чтения и письма); возможности описания объектов, ситуаций и действий (обозначение координат); понимания устной и письменной речи. Полученные результаты можно преобразовать в стандартизованные показатели (значения t) и проценты.

При проведении ^{18}F позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для активации коры использовали задание по подбору глаголов "про себя" [10]. Пациенты придумывали семантически соответствующие глаголы к часто встречающимся немецким существительным, которые слышали через наушники с фиксированной частотой – 1 существительное каждые 5 секунд. Перед сканированием пациенты интенсивно тренировались в выполнении задания за пределами кабинета для исследования с и без наушников, каждый раз им называли различные существительные. ПЭТ проводили при условии, что у пациентов были закрыты глаза. При каждом обследовании в сбалансированной последовательности чередовали периоды активации и отдыха по 4 раза.

Оценку регионарного мозгового кровотока в состоянии покоя и активации по результатам ПЭТ проводили в 3D режиме на сканере CTI/Siemens EKAT EXACT [11]. Срезы ПЭТ состояли из 8 последовательных сканирований, при этом перед каждым из сканирований внутривенно болюсно вводили $370\text{ МБк } ^{18}\text{F}$, пауза между инъекциями составляла 10 минут. Сбор данных начинался автоматически, когда число истинных импульсов превышало исходный уровень на 5 и продолжалось в течение 45 секунд. После корректировки случайных совпадений, разброса и эффектов затухания сигнала результаты каждого сканирования реконструировали из 47 срезов (толщина – 3,125 мм, размер пикселя – 2,2 мм) на основе 3В фильтрованных изображений по относительной интенсивности мозгового кровотока в обратной проекции. После двухнедельного периода реабилитации на фоне проведения пТМС и логотерапии повторно провели обследование

с помощью ААТ и ПЭТ с использованием той же парадигмы подбора глаголов к различным существительным (рис. 1).

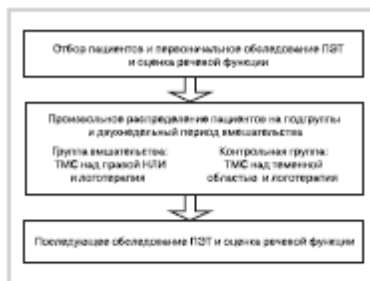


Рисунок 1. Позитронно-эмиссионную томографию и оценку речевой функции проводят в начале исследования до рандомизации и по окончании периода реабилитации

СЕАНСЫ ПОВТОРЯЕМОЙ ТМС

После первоначального обследования запечатанные конверты с данными о случайном распределении пациентов по группам направили в реабилитационный центр. В соответствии с этим распределением, пациентам проводили подавляющую активность пТМС с частотой 1 Гц зоны треугольной части нижней лобной извилины (НЛИ) правого полушария (группа ТМС) или теменной области (группа ложного вмешательства) с помощью Magstim Rapid [2] стимулятора с двойной 70-мм спиралью. Выбор треугольной части НЛИ правого полушария в качестве целевой области был обусловлен результатами предыдущих исследований, продемонстрировавших ее значение у пациентов с афазией после инсульта [7, 12].

T1-взвешенные МР-изображения высокого разрешения использовали для определения оптимального положения спирали для ТМС в соответствии с методом измерения расстояния по поверхности [13]. Измерение расстояния от маркера до НЛИ использовали в обеих группах, хотя эту целевую структуру стимулировали только в группе вмешательства. В соответствии с рекомендациями M.A. Naeser и соавт., сеансы лечебной и ложной стимуляции проводили 5 раз в неделю в течение 2-недельного периода, при этом каждому пациенту удалось провести от 8 до 10 сеансов (в среднем 9,2). Всем пациентам по 10 сеансов ТМС провести не удалось по причине их недомогания, не связанного с исследованием. Во время каждого сеанса стимуляцию осуществляли в течение 20 минут с частотой 1 Гц и интенсивностью стимуляции 90% от определенной индивидуальной дневной пороговой величины. Параметры стимуляции выбирали в соответствии с действующими инструкциями по технике безопасности для пТМС [14].

СЕАНСЫ ЛОГОТЕРАПИИ

После каждого сеанса ТМС сертифицированные и ослепленные относительно клинических данных специалисты сразу проводили сеансы логотерапии. Мы поддерживали от одновременного проведения сеансов магнитной стимуляции и логотерапии из-за помех в виде шума стимулятора и мышечных сокращений, которые могли бы препятствовать эффективной терапии. Всем пациентам проводили лечение афазии в зависимости от ее типа, с упором на коррекцию отдельных специфических лингвистических проблем. Продолжительность каждого сеанса составила 45 минут, что позволило в полной мере реализовать предполагаемый эффект ТМС на возбудимость коры полушарий головного мозга (которая по подсчетам сохраняется в течение приблизительно 30 минут) и в то же время не перенапрягать пациентов [15]. В целом все задания при проведении логотерапии были ориентированы на активацию речевых зон левого полушария [16–19]. Использовали методы интенсивной стимуляции, такие как мелодичную интонационную терапию.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Определили локализацию пика активации в НЛИ, верхней височной доле и дополнительных двигательных зонах, количественно рассчитали ее активность, построили Z-преобразованные изображения зон активации совместно с одновременно получаемыми МР-изображениями (рис. 2, см. на вклейку), как было описано ранее [20]. Для анализа данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics версии 17.0. Рассчитали индексы латерализации (ИЛ) для выявления доминирующего полушария по каждой зоне по формуле $I_L = \frac{[пик\ слева] - [пик\ справа]}{[пик\ слева] + [пик\ справа]} \times 100$, при этом положительные значения отражали доминирование левого полушария. Эти индексы, а также стандартизованные результаты речевых тестов (значения *t*) в различные моменты времени проанализировали с помощью двухсторонних *t*-тестов для парных и непарных сравнений с учетом распределения по группам. Корреляцию между степенью сдвига латерализации и клиническим улучшением рассчитали по критерию Пирсона. Гауссовское распределение подтвердили по результатам теста Шапиро-Уилка; односторонние значения вероятности рассчитали для проверки целевой гипотезы – в группе лечения произойдет более значительное улучшение, чем в группе ложной стимуляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Включение пациентов в исследование проводили в период с мая 2008 г. по август 2009 г. Из 14 отобранных пациентов – правшей с различными синдромами афазии, такими как афазия Брока или Вернике, согласно классификации по ALLCO (таблица 1), 3 пациента были утеряны для последующих наблюдений в связи с временной неисправностью аппарата для ТМС или клаустрофобии, затрудняющей проведение ПЭТ или МРТ. Кроме того, одну пациентку с амнестической

афазией также пришлось исключить, поскольку у нее произошла почти полная спонтанная ремиссия еще до начала проведения вмешательства. Шесть пациентов включили в группу ТМС и 4 – в контрольную группу. У всех пациентов очаги поражения локализовались в левом полушарии и были обусловлены впервые возникшими ишемическим или геморрагическим инсультами, которые отличались по размерам и локализации, но без каких-либо существенных различий в размере очага поражения (таблица 1). Средний возраст пациентов составил 65 лет без каких-либо значимых межгрупповых различий (в группе ТМС – 66,6 года, в контрольной группе – 63,75 года). Ни один из пациентов не отозвал своего согласия на проведение сеансов ТМС, данных о серьезных побочных эффектах не было. Однако у 2 пациентов из группы ТМС снизилась интенсивность стимуляции из-за дискомфорта на 2-й и 7-й из 10 дней стимуляции соответственно. Среднее необходимое снижение интенсивности стимуляции составило приблизительно 15 и 30% от целевого уровня интенсивности соответственно.

В среднем, первично ПЭТ провели через 50 дней после перенесенного инсульта (группа ТМС – 45 дней, контрольная группа – 57 дней, значение *p* незначимо) без каких-либо значимых межгрупповых различий в ИЛ для всех анализируемых зон (таблица 2). При сравнении ИЛ в НЛИ до и после вмешательства по всей выборке, независимо от групп лечения, обнаружили среднее увеличение активности правого полушария (значение *p* незначимо). У лиц контрольной группы причиной этого общего увеличения было значительное уменьшение ИЛ после лечения ($p=0,0165$), указывающее на большую активность правого полушария. В отличие от этого, в группе ТМС отметили незначительное увеличение ИЛ. При прямом сравнении этого изменения ИЛ (едини латерализации) выявили значительное различие между группами ($p=0,008$; рис. 3). Для дополнительной двигательной зоны и верхней части височной извилины обнаружили незначительную тенденцию к латерализации в сторону левого полушария без каких-либо существенных различий между группами (таблица 2).

Относительно клинического улучшения, выраженного в виде увеличения общей оценки по результатам ААТ, результаты поискового анализа продемонстрировали значительное межгрупповое различие ($p=0,047$; рис. 4, таблица 3). В начале исследования, через 49 дней от начала инсульта (в группе ТМС – 45 дней, в контрольной группе – 57 дней), не было значительного различия между группами по средней оценке результатов ААТ (группа ТМС – 239 баллов, контрольная группа – 249 баллов), но за период вмешательства у пациентов в группе ТМС произошло значительное увеличение общей оценки по ААТ на 19,8 балла ($p=0,002$), тогда как в группе ложной стимуляции произошло улучшение на 8,5 балла (значение *p* незначимо). Однако четкой линейной зависимости между степенью сдвига латерализации и клиническим улучшением не было ($r=0,193$, значение *p* незначимо). По ранговым критериям Уилкоксона только в группе ТМС выявлено зна-

Таблица 1. Демография, характеристики пациентов и характер нарушения речи

Номер пациента	Группа	Возраст, годы	Пол	Время от начала инсульта, дни	Тип афазии	Объем очага инсульта, мм ³	Локализация очага поражения	Метод лого-терапии	Эффект лого-терапии
1	Контроль	59	М	27	Броун, не владеет речью	6975	Новое прециральное извилие	ФО	НП, П, МП, ПН
6	Контроль	68	М	97	Броун, не владеет речью	627	Нарушение извилие, задняя верхняя височная извилина	ФО	НП, П, ПН
8	Контроль	61	М	50	Глобальная, не владеет речью	17 978	Весь бассейн кровоснабжения СМА	С	НС, СО, ДН
12	Контроль	67	М	46	Верное, владеет речью	88 882	Задняя височная лобная извилина, передняя часть островка	СО	НС, АСП, П
				Среднее, 57,5*		Среднее, 20 620,5*			
2	TMC	59	Ж	50	Верное, владеет речью	12 966	Задняя верхняя височная извилина	Ф	НП, П, МП
4	TMC	66	Ж	78	Амнестическая, владеет речью	1209	Острок, наружная капсула, задняя часть островка	Ф	НП, П, МП
7	TMC	59	Ж	44	Глобальная, не владеет речью	1114	Задняя верхняя височная извилина, угловая извилина	СО	НС, П
10	TMC	83	М	21	Верное, владеет речью	61 228	Задняя височная лобная извилина, передняя часть островка	С, СО	НС, СО, ДН
13	TMC	63	Ж	60	Верное, владеет речью	15 047	Острок, наружная капсула, передняя часть островка	Ф	НП, П
14	TMC	70	Ж	18	Верное, владеет речью	46 511	Задняя верхняя височная извилина, угловая извилина	СО	НС, СО, ДН
				Среднее, 46,2*		Среднее, 23 612,5*			

Примечание. Использованы методы и задние латерализации зафиксированы спиралирование афазии: МП — мнематическая пара; НП — название спиро-протестирования фонематический стимулов; НС — название с семантическим стимулами; Ф — фонетическая пара, направленная на коррекцию фонетического рисунка кровяного ламинации; ФО — фонематическая пара, направленная на коррекцию фонематического и фонетического рисунка кровяного ламинации; П — паттерны; С — семантическая пара, направленная на коррекцию семантической системы; АСП — анализ семантической системы; СО — семантическая пара, направленная на формирование связи между семантической системой и фонематическим результатом ламинации; ПВ — логическое название; ДН — сопоставление уровня языка афазии; ДН — «дети» для автоматизации данных о языке; * — статистически значимого межгруппового различия; М — мужской; Ж — женской; СМА — средняя мозговая артерия.

Таблица 2. Индекс латерализации для НПН, задней части височной доли (височной извилины) и дополнительных двигательных зон до и после вмешательства (Pre/Post)

Номер пациента	Группа	НП НПН Pre/Post	НП височной извилины Pre/Post	НП ДДЗ Pre/Post
1	Контроль	12/-20	-34/-8	20/22
6	Контроль	17/-12	-20/-12	18/24
8	Контроль	22/2	-100/-100	-38/29
12	Контроль	27/-41	-51/-49	-100/-100
2	TMC	17/54	38/-47	27/11
4	TMC	8/-12	-24/-6	40/24
7	TMC	-49/-17	1/0	-10/2
10	TMC	-100/-31	-15/24	-29/2
13	TMC	81/59	-7/20	-19/11
14	TMC	-8/25	-100/2	0/6

Примечание. ДДЗ — дополнительные двигательные зоны.

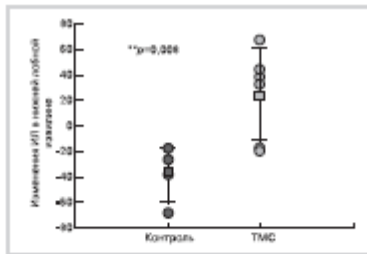


Рисунок 3. Изменение индекса латерализации по области Брока, положительное значение указывает на сдвиг в сторону левого полушария, отрицательное – правого

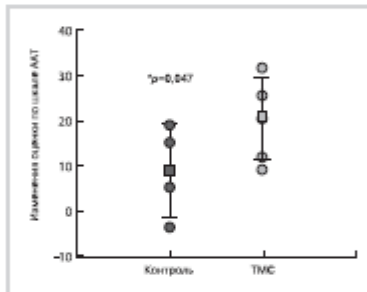


Рисунок 4. Клиническое улучшение, согласно результату тестирования по ААТ

чительное улучшение в результатах субтеста называния предметов в рамках ААТ ($p=0,03$). Однако существенного межгруппового различия в улучшении по результатам отдельных субтестов не было.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

ОБОСНОВАННОСТЬ

Обоснованность использования ТМС в качестве дополнительной терапии в нейрореабилитации обусловлена в основном снижением возбудимости коры в областях, предположительно препятствующих оптимальному восстановлению [21]. В нашем пилотном исследовании мы предположили, что активация правого полушария у пациентов с афазией отражает компенсаторный механизм адаптации [7] и, следовательно, мы стремились подавить активацию в НЛИ правого полушария с помощью низкочастотной ТМС.

У большинства взрослых происходит смещение соответствующих речевых зон в левое полушарие [22]. Результаты функциональной визуализации позволили

предположить, что этот процесс облегчается при торможении соседних, а также более отдаленных зон коры [23]. В недавно проведенных исследованиях с использованием ПЭТ четко продемонстрировали прекращение этого торможения при подавлении корковой возбудимости в зоне НЛИ левого полушария на фоне ТМС [24].

Аналогичным образом функциональные сети, участвующие в формировании речи, изменяются у пациентов с афазией после инсульта. Кортикальная возбудимость в областях, окружающих зону поражения, а также в контралатеральных гомологичных регионах повышается [25, 26]. В нескольких исследованиях продемонстрировали неблагоприятное влияние этого аномального характера активации правого полушария на восстановление речи [27–29]. В других исследованиях с использованием нейровизуализации подтвердили, что у пациентов с благоприятным исходом происходит преимущественно функциональная реорганизация структур левого полушария [26, 27, 30]. Таким образом, восстановление речи при афазии после инсульта, по всей видимости, происходит более эффективно на фоне реорганизации областей коры, окружающих зону поражения [5, 22]. Этот вывод подтвердили результаты исследований, направленных на облегчение активации левого полушария у пациентов с афазией с помощью транскраниальной стимуляции постоянным током, согласно которым произошло улучшение в оценке по тесту точности называния после анодной или катодной стимуляции зон левого полушария соответственно [31, 32]. Однако роль постоянно повышенной активации контралатерального полушария до сих пор не раскрыта. По мнению некоторых авторов, ее следует рассматривать как неадекватную неэффективную компенсацию, связанную со снижением активности левого полушария в результате наличия в нем очага поражения [19, 30, 33–35].

Результаты неконтролируемых исследований серии случаев указывают на стойкий положительный эффект многократно подавляемой ТМС области, аналогичной зоне Брока в правом полушарии головного мозга у пациентов с афазией [6, 7], хотя в последнем открытом исследовании среди той же группы пациентов отметили положительный эффект только у отдельных лиц [5]. В другом неконтролируемом исследовании серии случаев продемонстрировали клиническое улучшение у пациентов с хронической афазией, которым проводили низкочастотную ТМС над зоной, гомологичной наиболее активной во время повторения слов, утверждая, что торможение компенсирующего региона через мозолистое тело необходимо подавлять независимо от полушария [36]. Однако отсутствие контрольной группы во всех этих исследованиях не позволяет сделать окончательный вывод.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ И АНАЛИЗ ДАННЫХ

Наш анализ данных был сосредоточен на изменении индекса латерализации в НЛИ, рассчитанном путем вычитания индексов латерализации до и после ТМС,

Таблица 3. Оценка по субфазам и общая оценка по ААТ до и после парадокса имитационности (Pтн/Pозн)

Но- мер па- ци- ента	ТТ (язык/дв)		Паттерны Pтн/Pозн, значение T	Пато- ренье, значе- ние T	Письмо Pтн/Pозн, максимум 90	Письмо, значение T	Названия Pтн/Pозн, максимум 120	Названия, значение T	Восприя- тие Pтн/Pозн, максимум 120	Восприя- тие, значение T	Общая Pтн/Pозн, максимум 520
	Pтн/Pозн, максимум 50	значение T									
01	0/0	73/73	99/110	49/50	47/61	50/53	90/111	53/68	114/113	79/73	302/217
06	0/5	73/65	83/92	45/46	57/53	52/51	50/57	47/47	106/108	64/67	281/276
08	45/40	40/44	0/15	26/27	0/0	24/24	1/0	24/24	0/44	40/40	184/189
12	26/23	46/48	127/132	55/57	47/63	50/54	19/55	41/47	26/52	27/42	229/248
02	40/26	44/50	79/88	43/46	27/65	49/54	80/103	50/60	89/99	54/60	239/270
04	4/2	66/67	149/147	66/68	86/85	69/67	89/106	52/62	84/100	52/60	305/324
07	25/25	47/47	74/54	43/42	15/20	44/45	12/45	41/46	59/73	44/48	219/228
10	22/22	48/48	149/146	66/66	65/82	54/64	40/63	45/48	65/62	46/45	259/271
13	22/27	48/50	91/120	47/56	15/23	44/45	51/83	47/51	49/75	41/49	227/251
14	41/44	43/41	0/59	29/42	10/22	42/47	0/21	24/43	49/46	41/40	189/213

Примечание. ТТ — Тест-тест

с дополнительным изучением клинических параметров исходов. Индекс латерализации рассчитывали, основываясь на пиковых значениях активации в регионах, представляющих интерес. У пациентов с полным нарушением НЛИ, активация лобной доли левого полушария может происходить в областях коры, прилегающих к очагу поражения [20]. По этой причине в этих случаях изучали пик активации в областях, непосредственно окружающих зону поражения. Поскольку абсолютный уровень активации у пациентов может различаться, мы использовали ИЛ в качестве переменной исхода для проверки нашей основной гипотезы, заключающейся в том, что подавляющая стимуляция гомологичной области контралатерального полушария приведет к смещению активных зон мозга, индуцированных выполнением задания, обратно в сторону левого полушария. Как и предполагалось, мы наблюдали смещение зоны активности в сторону правого полушария в контрольной группе и подавление этого смещения у пациентов группы лечения.

Наблюдаемые межгрупповые различия в реорганизации нейронной сети и клиническом улучшении были относительно большими и значимыми, несмотря на ограниченные размеры выборки и использование плацебо, что обычно приводит к уменьшению наблюдаемых эффектов [37]. Мы не учитывали такие факторы, как пол, размер зоны инфаркта или время от начала инсульта, которые могут привести к значительным смещениям в любом направлении. Однако значимых различий в размере зоны инфаркта и времени от начала инсульта между группами не было.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

В отличие от предыдущего исследования, мы включили контрольную группу, в которой проводили лого-терапию и ТМС с той же интенсивностью и продолжительностью, как и в группе лечения, но стимулировали теменную область, а не НЛИ правого полушария. Поскольку ТМС вызывает ощущение мышечного подергивания, использование процедуры ложной стимуляции и высокий уровень ослепления относительно клинических данных привел к значительному увели-

чению различий между группами. Стимулирование теменной области, по всей видимости, не оказывает негативного влияния на функцию речи, поскольку у здоровых лиц нарушения речи не развиваются [38].

Для разработки протокола лечения, который можно будет легко использовать в крупных многоцентровых исследованиях методов реабилитации после инсульта, выбрали метод навигации, основанный на индивидуальной нейронавигации, но не требующий использования устройства для стереотаксического слежения. По сравнению с новейшими бескарамными стереотаксическими системами этот метод для определения локализации зоны Брока достаточно точен [13]. Показатели расстояния по поверхности рассчитывали в визуализационной лаборатории, после чего их можно было легко переправить в реабилитационный центр. Таким же образом можно поступить в многоцентровых исследованиях, что повышает применимость нашего подхода в будущих исследованиях.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Анализ изменений по шкале ААТ выявил значительное клиническое улучшение в группе лечения, в то время как у пациентов контрольной группы отметили только незначительное улучшение. Тот факт, что у всех пациентов произошло некоторое клиническое улучшение, не противоречит нашей гипотезе, что активация правого полушария препятствует оптимальному функциональному восстановлению. В начале исследования значимых межгрупповых различий в общей оценке по ААТ не было. Значительное клиническое различие между группами в виде улучшения оценки по ААТ в дополнение к результатам ПЭТ поддерживает предположение о ретинарной иерархии в восстановлении при афазии. При анализе субфаз ААТ мы обнаружили значительное улучшение по субфазе названия у пациентов группы ТМС ($p=0,03$), что соответствует данным предыдущих исследований [6, 7].

У пациентов были различные виды афазии, наиболее часто встречалась афазия Вернике, затем афазия Брока и глобальная афазия, у 1 пациента была аномическая афазия. Это распределение несколько отличается

от предыдущих исследований, в которых было больше случаев глобальной и анормической афазии [39–41], но его можно объяснить нашим выбором в пользу лиц с менее выраженными нарушениями. Случайное распределение групп привело к тому, что оба пациента с афазией Брока проходили лечение в контрольной группе, а единственный пациент с анормической афазией – в группе ТМС. Из-за пилотного характера исследования значение этого распределения по группам можно только предположить. В целом можно сказать, что афазия Брока является более тяжелой патологией, чем анормическая афазия, [39], но с большим потенциалом для клинического улучшения [42].

Кроме того, учитывая обоснованность подавляющей стимуляции НЛП правого полушария, мы предполагаем, что этот метод лечения будет особенно эффективным при афазии Брока. В связи с этим тот факт, что все пациенты с афазией Брока были распределены в контрольную группу, указывает на то, что стимуляция лобной доли правого полушария эффективна, хотя очаг поражения может не затронуть зону Брока как таковую. Эти выводы соответствуют данным предыдущего исследования с участием пациентов с опухолью головного мозга, в котором мы показали, что для развития активации лобной доли правого полушария необходимо, чтобы очаг поражения располагался в коре в непосредственной близости от Сильвиевой щели [20]. Такие аналогичные отдаленные последствия поражений различной локализации могут также объяснить, почему отсутствует четкая односторонняя связь между локализацией поражения, типом афазии и степенью улучшения речевой функции [41].

Роль субкортикальных структур в речевой функции до конца не изучена [43]. Результаты недавно проведенного исследования показали, что у пациентов с кортикальными поражениями развивается более тяжелая афазия, чем у пациентов с поражением субкортикальных структур [39], но это может быть отчасти обусловлено размером поражения, а не только его локализацией. В настоящем исследовании у 2 пациентов в группе ТМС были субкортикальные поражения, у них произошло четкое, но не превышающее средние показатели улучшение в общей оценке по результатам ААТ. Интересно, что у этих 2 пациентов в ответ на стимуляцию не произошло смещения зоны активности в сторону левого полушария.

Включение в исследование пациентов с гетерогенными формами афазии и различной локализацией очагов поражения может осложнить интерпретацию полученных предварительных результатов, т. к. эти факторы влияют на характер активации и механизмы корковой реорганизации [22, 44, 45]. Однако, как

обсуждалось ранее, локализация поражений в лобной и височной долях приводит к активации гомолога зоны Брока в правом полушарии и, таким образом, дополнительная пТМС в этих случаях может быть эффективна [20]. Кроме того, эффективность метода только при определенных синдромах афазии и определенной локализации поражений может серьезно ограничить клиническое значение этого нового подхода к лечению. Однако в будущих исследованиях можно будет изучить возможность улучшения исходов на фоне стимуляции при определенной локализации поражений или конкретного вида афазии.

Мы приняли ряд мер для обеспечения наилучшего ослепления. Пациентов в обеих группах обследовали и лечили в соответствии с протоколом, различие было только в зоне магнитной стимуляции. Все исследователи, кроме тех, кто проводил ТМС, были ослеплены. Анализ без ослепления провели только на уровне статистического сравнения групп. В ретроспективе можно сказать, что с позиций баланса отдельных данных, таких как пол пациента (минимизация), было выгодно распределение пациентов на группы посторонними лицами вместо ограниченного блока рандомизации (фиксированный размер блока из 10 пациентов без стратификации). Стратегии рандомизации наиболее предпочтительны, поскольку при минимизации не учитывается устранение смещения по неизвестным факторам [46].

Вывод

Мы исследовали пациентов с афазией в подостром периоде после впервые развившегося инсульта. Полученные результаты показывают, что подавляющая магнитная стимуляция гомолога зоны Брока в правом полушарии с последующим проведением логотерапии препятствует формированию правополушарной латерализации. Кроме того, эта нормализация характера активации сопровождается более значительным клиническим улучшением. Эти результаты должны стимулировать проведение крупных многоцентровых клинических испытаний. Для изучения эффективности применения и безопасности ТМС в качестве дополнительного метода лечения афазии в отдаленном периоде необходимо проведение крупных клинических испытаний, включающих систематическую оценку нежелательных эффектов и сравнение с другими методами неинвазивной стимуляции головного мозга. Кроме того, нужно изучить значение различных протоколов ТМС и влияние ТМС на различные зоны поражения, определяя тем самым спектр показаний и противопоказаний для пациентов с афазией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basso A. How intensive/prolonged should an intensive/prolonged treatment be? *Aphasiology*. 2005;19:975–984.
2. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy: impact on recovery. *Stroke*. 2003;34:987–993.
3. Pulvermüller F, Berthier M.J. Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiology*. 2006;20:563–599.
4. Small SL, Liato DA. Biological approaches to aphasia treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:443–490.

5. Martin PJ, Naesser MA, Ho M, Doron KW, Kurland J, Kaplan J, Wang Y, Nicholas M, Baker E.H., Fregni F., Pascual-Leone A. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang*. 2009;111:20–39.
6. Naesser MA, Martin PJ, Nicholas M, Baker E.H., Seokins H, Helm-Estabrooke N, Cayer-Moore C, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Torrono J.M., Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A. Improved naming after TMS treatment in a chronic global aphasia patient—case report. *Neurocase*. 2005;11:182–193.
7. Naesser MA, Martin PJ, Nicholas M, Baker E.H., Seokins H, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Marie-Torrono J, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang*. 2005;93:95–109.
8. Barwood CJ, Murdoch BE, Whelan SM, Lloyd D, Risk S, O'Sullivan JD, Coulthard A, Wong A. Modulation of N400 in chronic non-fluent aphasia using low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Lang*. 2010 Jul 31 [Epub ahead of print].
9. Huber W, Weniger D, Poeck K, Wilhelm K. The Aachen Aphasia Test. Rationale and construct validity. *Neuroreport*. 1990;1:475–482.
10. Herholz K, Thiel A, Wienhard K, Pietryk U, von Stockhausen H.M., Karbe H, Kessler J, Bruckbauer T, Halber M, Heiss W.D. Individual functional anatomy of verb generation. *Neuroimage*. 1996;3:183–194.
11. Wienhard K, Dahlborg M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietryk U, Heiss W.D. The FGAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18:110–118.
12. Naesser M, Theoret H, Kobayashi M, Martin P, Nicholas M. Modulation of cortical areas with repetitive transcranial magnetic stimulation to improve naming in nonfluent aphasia (Abstract #133). 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2–6, 2002, Sendai, Japan. *Neuroimage*. 2002;16(supplement 1):340.
13. Weidach N, Habedank B, Lampe B, Pöggendorf J, Schuler A, Haupt W.F., Heiss W.D., Thiel A. Localizing Broca's area for transcranial magnetic stimulation: comparison of surface distance measurements and stereotaxic positioning. *Brain Stimulation*. 2009;2:93–100.
14. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;108:1–16.
15. Avanzino L, Bove M, Trompetto C, Taccino A, Gagliardo C, Abbuzese G. 1-Hz repetitive TMS over ipsilateral motor cortex influences the performance of sequential finger movements of different complexity. *Eur J Neurosci*. 2008;27:1285–1291.
16. Fridriksson A, Morrow L. Cortical activation and language task difficulty in aphasia. *Aphasiology*. 2005;19:239–250.
17. Fibach CJ, Friederici AD, Müller K, von Cramon CY. fMRI evidence for dual routes to the mental lexicon in visual word recognition. *J Cogn Neurosci*. 2002;14:11–23.
18. Rodd JM, Davis M.H., Johnsrude LS. The neural mechanisms of speech comprehension: fMRI studies of semantic ambiguity. *Cereb Cortex*. 2005;15:1261–1269.
19. Heim S, Opitz B, Müller K, Friederici A.D. Phonological processing during language production: fMRI evidence for a shared production-comprehension network. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003;16:285–296.
20. Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, Ghaziri M, Kracht L.W., Habedank B, Heiss W.D. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol*. 2001;50:620–629.
21. Martin PJ, Naesser MA, Theoret H, Torrono J.M., Nicholas M, Kurland J, Fregni F, Seokins H, Doron K, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang*. 2004;25:181–191.
22. Heiss W.D., Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain Lang*. 2006;98:118–123.
23. Netz J, Ziemann U, Homborg V. Hemispheric asymmetry of intracallosal inhibition in man. *Exp Brain Res*. 1992;104:527–533.
24. Thiel A, Schumacher B, Wienhard K, Gaining S, Kracht L.W., Wagner R, Haupt W.F., Heiss W.D. Direct demonstration of intracallosal disinhibition in language networks. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:1122–1127.
25. Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mahira M, Tomishi A. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasia: A PET activation study. *Stroke*. 1996;27:897–903.
26. Richter M, Milner W.H., Strube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*. 2008;131:1391–1401.
27. Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Krauler J, Rudolf J, Haupt W.F., Heiss W.D. Role of the contralateral IFG in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*. 2005;36:1759–1763.
28. Heiss W.D., Krauler J, Thiel A, Ghaziri M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol*. 1999;45:430–436.
29. Warburton E, Price C.J., Seiburn K, Wise R.J. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:155–161.
30. Rosen H.L., Peterson S.E., Lineweber M.R., Snyder A.Z., White D.A., Chapman L., Dromerick A.W., Fiez JA, Corbetta M.D. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*. 2000;55:1823–1834.
31. Baker J.M., Rorden C., Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*. 2010;41:1229–1236.
32. Monti A, Cogiaman F, Marzogli S, Ferrucci R, Mameli F, Merlo-Spoletti S, Vergari M, Zago S, Priori A. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:451–453.
33. Lefaucher JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin*. 2006;36:105–115.
34. Belli P, Van Eckhoud P, Zibovitch M, Remy P, François C, Guillaume S, Chain F., Rancurel G, Samson Y. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology*. 1996;47:1504–1511.
35. Price C.J., Critchley J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:429–434.
36. Kakuda W, Abo M, Katto N, Watanabe M, Senoo A. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study. *Int J Neurosci*. 2010;120:60–66.
37. Bouillon L, Moher D, Altman D.G., Schulz K.F., Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*.

- 2008;148:295–309.
38. Thiel A, Haupt W.F., Habedank B, Winhuisen L, Herholz K, Krauler J, Markowitsch H.J., Heiss W.D. Neuroimaging guided rTMS of the left inferior frontal gyrus interferes with repetition priming. *Neuroimage*. 2005;25:815–823.
39. Kang E.K., Sohn H.M., Kim W., Han T.R., Park N.J. Severity of post-stroke aphasia according to aphasia type and lesion location in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2010;25:123–127.
40. Yang Z.H., Zhao X.Q., Wang C.X., Chen H., Zhang Y.M. Neuroanatomic correlation of the post-stroke aphasia studied with imaging. *Neural Res*. 2009;30:296–300.
41. Pedersen P.M., Vinler K., Olsen T.S. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:39–43.
42. Bekheit A.M., Shaw S., Carrington S., Griffiths S. The rate and extent of improvement with therapy from the different types of aphasia in the first year after stroke. *Clin Rehabil*. 2007;21:941–949.
43. Parkinson B.R., Reyner A, Chang Y.L., Fitzgald D.B., Croxon B. Lesion characteristics related to treatment improvement in object and action naming for patients with chronic aphasia. *Brain Lang*. 2009;110:61–70.
44. Critchley J.T., Lefaucher J.P. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:667–673.
45. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:76–83.
46. Moher D, Hopewell S, Schulz K.F., Montori V, Gøtzsche P.C., Devereaux P.J., Elbourne D, Egger M, Altman D.G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2010 Mar 24 [Epub ahead of print].