

## Transcranial Direct Current Stimulation in Poststroke Aphasia Recovery

Susan Wortman-Jutt, MS, CCC-SLP; Dylan J. Edwards, PhD

Transcranial direct current stimulation (tDCS), a form of noninvasive brain stimulation originally studied for its effect on motor limb physiology,<sup>1</sup> has been investigated for its use in the treatment of aphasia since 2008.<sup>2-3</sup> The experimental use of tDCS for aphasia, however, began differently from those paradigms established for poststroke motor recovery, both conceptually and in method. Not only is aphasia research a relative newcomer to the field of tDCS experimentation, it has thus far been somewhat of an outlier in its limited use of tDCS autonomously.

Theoretically understood to be vastly more complex than our intricate motor systems, cortical language representation has most recently been conceptualized as a dual stream, diffuse network,<sup>4-6</sup> with language processing subcomponents evolved from nonlinguistic primates.<sup>7,8</sup> In the dual stream model, human language functions are lateralized primarily in the left hemisphere, with Broca's area comprising the left complement of a bilateral dorsal stream network devoted to naming and articulation. Conversely, Wernicke's area constitutes the origin of a bilateral ventral stream in which semantic meaning is attached to components of speech sounds.<sup>6,9-21</sup> Additional activation in homologous right hemisphere language areas seems to be determined by lexical necessity, with increased articulatory demands activated within the bilateral dorsal stream and the decoding of unfamiliar words activated in the bilateral ventral stream network.<sup>9</sup> Complex as it may be to optimally prime the motor cortex for poststroke limb rehabilitation using tDCS, it may be considered even more challenging to modulate the cortical plexus which encodes and produces language in all of its richness. The theoretical mechanisms of brain activation during tDCS protocols suggest that tDCS primes the brain for enhanced outcomes in behavioral therapies,<sup>22</sup> which may have led to the appeal of combining methods concurrently. The specific mechanisms by which tDCS modulates language networks, however, remain equivocal. Recent literature indicates that an aggregate therapeutic impact may be generated when combining motor and cognitive resources concurrently.<sup>23,24</sup>

Herein, we provide a broad overview of tDCS/aphasia research and suggest filling gaps in our understanding of the physiological changes induced by tDCS on language networks.

### Aphasia

Aphasia is a language disorder that occurs in  $\leq 38\%$  of stroke survivors, often leaving them with lifelong residual deficits.<sup>25-29</sup> As such, aphasia negatively impacts stroke survivors' safety and quality of life. People with aphasia often experience social isolation,<sup>30,31</sup> unemployment,<sup>31,32</sup> marital difficulties,<sup>33</sup> mental health issues,<sup>34</sup> and financial burdens.<sup>26,35</sup> The presence of aphasia is associated with a longer duration of hospital stay and higher risk of death.<sup>35</sup> Stroke survivors with aphasia are often concomitantly burdened with dysarthria or apraxia of speech, adding yet another level of difficulty to the already effortful task of communicating.

It has been stated that, "...one never recovers *from* aphasia; one recovers *with* aphasia."<sup>36</sup> Similarly, recovery with aphasia is more of a fluid process than originally understood. It is now acknowledged, for example, that patients having one type of aphasia in the acute phase may present with a different form of aphasia weeks or months hence.<sup>37</sup> Many patients with aphasia have symptoms that, in fact, defy textbook categorization.<sup>38,39</sup>

### Recovering With Aphasia

Prior to the last decade, aphasia literature generally conformed to the belief that recovery was limited to a 3- to 6-month window.<sup>40,41</sup> More recent studies, however, provide evidence to rethink this assumption.<sup>41-43</sup> In one recent example, Fiori et al<sup>44</sup> studied 7 subjects with chronic aphasia who, nonetheless, demonstrated multiple language improvements, with temporal stimulation improving naming of nouns and frontal stimulation enhancing verb production.

Patients with aphasia, furthermore, are not always ready to participate in rehabilitation within the first 3 to 6 months because of sensory deficits, agitation, fatigue, side effects of medications,<sup>45</sup> and disordered sleep patterns.<sup>46</sup> The reorganization of dendrites after ischemic lesions can be highly

Received October 4, 2016; final revision received November 17, 2016; accepted December 15, 2016.

From the Burke Rehabilitation Hospital, White Plains, NY (S.W.-J.); Neuromodulation and Human Motor Control Laboratory, Burke Medical Research Institute, White Plains, NY (D.J.E.); Department of Neurology, Weill-Cornell Medical College, New York, NY (D.J.E.); School of Medical and Health Sciences, Edith Cowan University, Western Australia (D.J.E.); and Beth-Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA (D.J.E.).

Correspondence to Susan Wortman-Jutt, MS, CCC-SLP, Burke Rehabilitation Hospital, 875 Mamaroneck Ave, White Plains, NY 10605. E-mail swortman@burke.org

(*Stroke*. 2017;48:820-826. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015626.)

© 2017 American Heart Association, Inc.

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

DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015626

variable.<sup>4</sup> Additionally, patients may experience psychosocial issues, such as depression and anxiety, which make it difficult to participate optimally in speech therapy during the acute phase.<sup>38</sup>

Various forms of behavioral aphasia therapy span decades of research and include Melodic Intonation Therapy,<sup>47</sup> Constraint-Induced Language Treatment,<sup>48</sup> computer avatar programs, such as Aphasia Scripts,<sup>49</sup> and Speech Entrainment.<sup>50</sup> Preliminary evidence suggests that increasing the intensity of speech therapy is beneficial to aphasia recovery.<sup>51</sup> This has led to the development of Intensive Comprehensive Aphasia Programs or ICAPs.<sup>52</sup> Advances in technology have generated a surge in computerized aphasia apps for home practice<sup>53</sup> and have prompted the rise of telerehabilitation<sup>54</sup>; however, in spite of the many therapies available, no gold standard aphasia treatment exists to date.<sup>55</sup> What has been established is that speech therapy to treat aphasia in any format is superior to no treatment at all<sup>43,56</sup> and that the intensity of treatment seems to be an important factor in the extent of recovery.<sup>51,52</sup>

### Medications

Medications for auxiliary use in the treatment of aphasia have had mixed success,<sup>57</sup> with most notable language improvement found with memantine, vasopressin, and piracetam, as well as medications that enhance production of acetylcholine.<sup>45</sup> In their review of pharmacological treatment for aphasia, Small and Llano<sup>45</sup> caution, however, that these medications are known to be helpful only with the addition of behavioral speech treatment and are not intended to replicate the benefits of speech therapy. It is likewise important to discern medications that have adverse effects on aphasia recovery, particularly because those drugs are often prescribed for other stroke-related issues, such as hypertension, seizures, and heart disease.<sup>45</sup>

### Neuroimaging

Neuroimaging studies are essential for understanding the substructures of language and the physiological impact of tDCS. As noted by Saur et al<sup>58</sup> and Geranmayeh et al,<sup>59</sup> before the advent of functional magnetic resonance imaging (fMRI), language was considered domain specific. The 2 hypotheses that predominated the literature at that time were the perilesional hypothesis and laterality shift hypothesis. The suggestion that language laterality to the right hemisphere is maladaptive led to the disinhibition hypothesis, which stated that transcallosal inhibition is responsible for poor recovery.<sup>59</sup> These divergent views of language recovery could be used to justify a particular treatment, or in the case of tDCS, each view might accompany differing recommendations for montage and polarity. Laska et al<sup>60</sup> and Meinzer et al<sup>61</sup> recommend caution, however, in the interpretation of fMRI language activation measurements. They note that positive changes in functional language ability may not always correlate with neuroimaging data.<sup>61</sup>

### tDCS for Aphasia Rehabilitation

Experimentation with alternate forms of physiological intervention for aphasia, such as noninvasive brain stimulation, began in the 1980s with transcranial magnetic stimulation

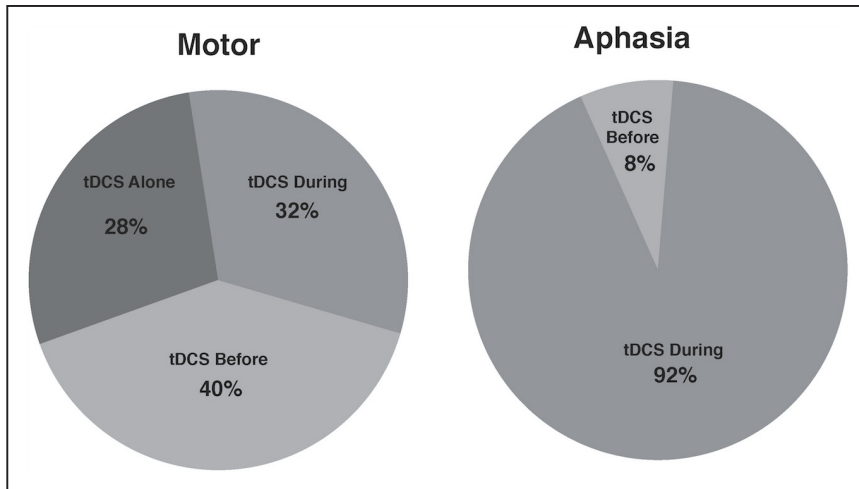
(TMS). TMS targets cortical areas via electromagnetic current and has the ability to transiently induce speech arrest, providing opportunities to explore the neural connectivity of language in the brain.<sup>62</sup> Additionally, TMS supplies a method for mapping the brain, which can be used in conjunction with other brain imaging technologies (eg, electroencephalogram (EEG), fMRI, etc). At the turn of this century, a new form of noninvasive brain stimulation emerged in the field of stroke recovery, tDCS.

Unlike TMS, tDCS uses a low-intensity current of 1 to 2 mA to modulate (excite or inhibit) neuronal activity.<sup>63</sup> It has been explored in stroke rehabilitation as a method for encouraging brain plasticity, with results often lasting beyond the initial period of stimulation.<sup>62</sup> tDCS also has the advantage of being portable, with built-in sham control, making it suitable for clinical experimentation during behavioral therapies.

The first experiments examining the effects of tDCS on the human motor cortex appeared promising.<sup>2,64</sup> Nitsche and Paulus<sup>64</sup> extended their exploration of the effects of tDCS on human motor recovery to include adjunctive fine-motor training; however, it was not until 2007 that tDCS was combined outright with physical therapy for stroke.<sup>65</sup> Results suggested that tDCS might prime the brain as an adjuvant to behavioral motor limb therapies, optimizing recovery. Subsequent neuronavigation using TMS allowed researchers the opportunity to more precisely map specific cortical areas, providing the chance to explore the effects of various tDCS stimulation intensities and polarities (eg, excitatory or inhibitory stimulation).

In 2008, 3 studies emerged that looked at the effects of tDCS on language abilities, with 2 studies experimenting on healthy subjects<sup>2,2a</sup> and 1 on patients with aphasia.<sup>3</sup> In the majority of subsequent tDCS/aphasia studies, tDCS was paired with language training (Figure 1), possibly because stand-alone tDCS treatment was not viewed to provide the same level of consistent language improvement.<sup>9</sup> Aphasia studies regarding other forms of noninvasive brain stimulation such as TMS may have provided further justification for combining tDCS with language training.<sup>66</sup> Of note, while most tDCS/aphasia studies included sham stimulation along with behavioral intervention, sham stimulation, when used in combination with behavioral therapy, cannot tell us what tDCS does autonomously. As a result, we know something about the effects of tDCS on language behavior, but an understanding of the physiological underpinnings of tDCS on language networks remains elusive.

Cipollari et al,<sup>67</sup> in their recent study combining TMS and EEG to measure the physiological effects of tDCS on aphasia treatment, sought to address the limited amount of literature on the neurophysiology of tDCS on language areas. There are several unique elements in this study, including the use of right homologous language areas, the type of therapeutic intervention (Melodic Intonation Therapy), and the severity level of subjects. tDCS was used to increase activity in the right inferior frontal gyrus as it is implicated in prosodic aspects of language function. They discovered via TMS-EEG that right-hemisphere anodal stimulation likely enhanced the effects of Melodic Intonation Therapy. Previously, Wirth et al<sup>68</sup> had used EEG to measure the effect of anodal tDCS over the left prefrontal cortex of healthy subjects and similarly



**Figure 1.** 2014 to 2015 publications. Differences in use of stand-alone transcranial direct current stimulation (tDCS), as well as timing (before or during therapy), can be seen during poststroke motor limb vs aphasia studies in a recent 2-year period. Source: PubMed (Source criteria: tDCS/stroke, tDCS/motor, tDCS/motor/stroke, tDCS/aphasia, tDCS/language).

noted improved naming compared with sham stimulation. In spite of some limitations, these studies have taken a positive step in the direction of exploring the physiological effects of tDCS on language substrates.

**tDCS/Aphasia Literature Reviews**

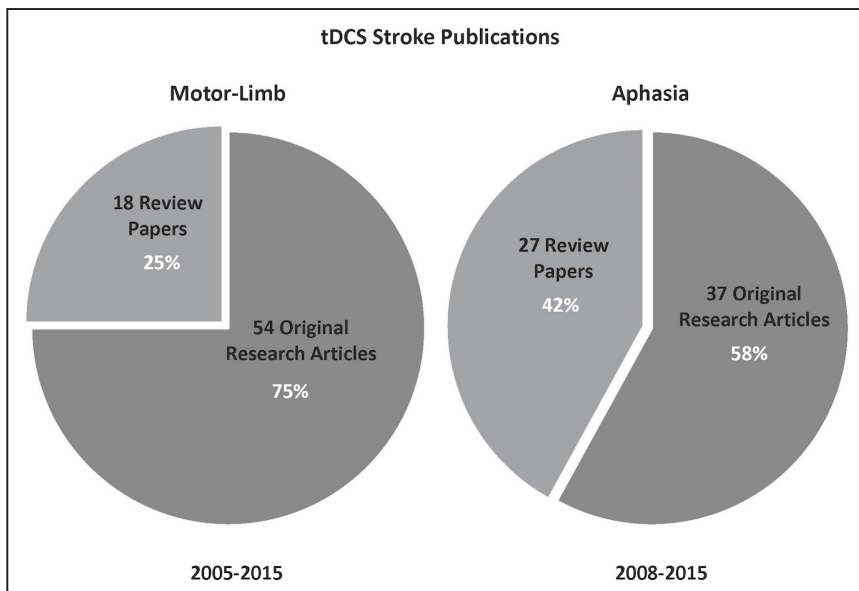
Reviews of tDCS/aphasia literature are numerous<sup>35,43,63,69</sup> (Figure 2); yet, recent meta-analyses provide conflicting evidence of the effectiveness of tDCS for aphasia. One recent meta-analysis found statistically significant improvements in people with aphasia using tDCS,<sup>70</sup> while another meta-analysis reported some promise using cathodal stimulation over the contralateral hemisphere, but found no statistical significance regarding the effects of tDCS for aphasia overall.<sup>56</sup>

One common critique across tDCS/aphasia literature reviews is a paucity of functional communication measures. In a Cochrane systematic review, Elsner et al<sup>56</sup> found that primary functional measures did not provide adequate information about whether tDCS promotes greater functional recovery than speech therapy alone. Measures in recent aphasia/tDCS

studies focus on naming as the central measure of language improvement.<sup>3,9,37</sup> Clinicians have experienced first-hand, however, the patient with aphasia who scores poorly on naming tasks, yet passes important functional communication milestones, such as ordering a meal in a restaurant, which are difficult to quantify. Future studies may wish to address whether tDCS promotes gains in functional daily communication, as well as naming tasks.

**A Motor–Language Connection and tDCS**

Prior views of language representation in the brain held to the notion that each subset of language function operates in discrete modules.<sup>4,71</sup> It is now understood that language operations shift fluidly throughout the brain and are tied to many other brain functions.<sup>57,71</sup> Pulvermüller and Berthier<sup>43</sup> report that belief in a modular language system encouraged separation of linguistic tasks in speech treatment, so that naming and syntax, for example, would not be addressed together. They note that fMRI studies have changed our view of the modular concept. The authors recommend combining language and



**Figure 2.** Transcranial direct current stimulation (tDCS)–Stroke Publications. tDCS stroke publications by type for motor limb and aphasia. Source: PubMed (Search criteria: tDCS/motor/stroke, tDCS/motor/stroke/review, tDCS/aphasia, tDCS/aphasia/review).

action tasks simultaneously to strengthen language recovery.<sup>43</sup> One example of the additive effects of combined motor–language training was noted in a set of 2 combined studies, using 23 and 40 healthy adults, respectively, in which simultaneous training on language–motor tasks had a beneficial effect on both semantic and motor performance.<sup>25</sup> These findings correspond with a 2009 report by Harnish et al<sup>72</sup> of combined motor and language improvement after arm training exercises in subjects with chronic aphasia, as well as the informal observation of Glover et al<sup>73</sup> during a study in young children with hemiplegia.

Primaßin et al<sup>24</sup> published a recent collection of 4 aphasia case studies, which further demonstrated parallel motor–language recovery systems at work. The authors reported that motor and language improvements are additive in stroke recovery, rather than serving to compete for neural resources.<sup>24</sup> In another study that looked at pantomime skills in people with aphasia, van Nispen et al<sup>74</sup> found that semantic deficits associated with aphasia also seem to have a negative impact on the kinesthetic representation of the distinctive features of objects. In their 2012 review, Roby-Brami et al<sup>75</sup> reported that brain areas that underlie the motion of reaching and grasping are connected with visual pathways as part of a dynamic system of networks that communicate via mirror neurons with Broca’s area.

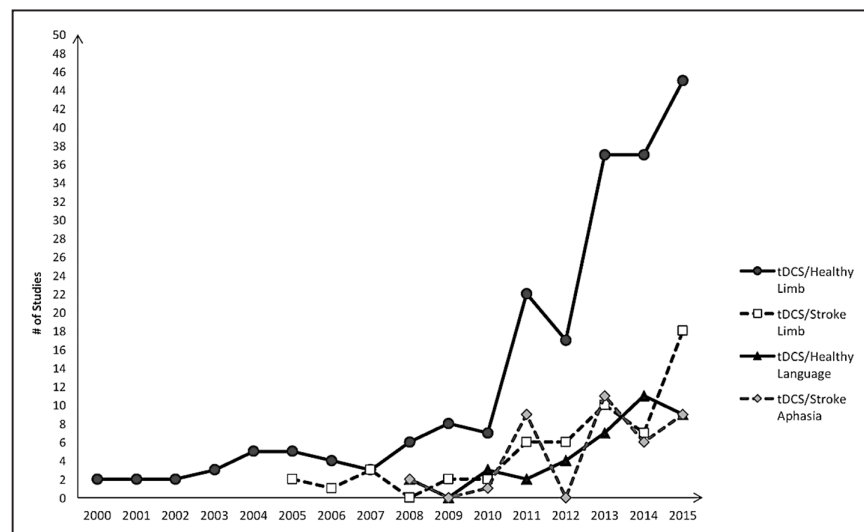
Cumulatively, these recent papers present the possibility that motor and language rehabilitation work well when combined. This presents an intriguing possibility for the direction of future tDCS/aphasia research. Both language and motor functions may be modulated via tDCS, for example, by targeting the supplementary motor area<sup>76</sup> and cerebellum.<sup>77</sup> Supporting the rationale for this view, Hertrich et al<sup>76</sup> looked at the role of the supplementary motor area in language function and noted that the anterior portion of the supplementary motor area (or pre-supplementary motor area) was important for context integration and language processing. Similarly, in a recent proof-of-concept study, Turkeltaub et al<sup>77</sup> reported that tDCS modulation of the cerebellum may enhance verbal fluency.

### Discussion

Speech–language pathologists strive to use evidence-based practices in the treatment of aphasia and rely on experts’ findings to justify the integration of new treatment strategies. We know that the study of tDCS for aphasia rehabilitation is safe<sup>78</sup> and that when combined with speech–language therapy, it can sometimes be beneficial.<sup>79</sup> We know that we are not stimulating modular language substrates with tDCS but, rather, an interconnected web of language activity.<sup>4,43,57</sup> Additionally, we know that we are far from understanding the mechanisms of what tDCS does physiologically in the brain to promote language recovery.<sup>4</sup> We think it is, therefore, crucial to investigate the biological mechanisms of tDCS on language networks. Like attempted pharmacological treatments for aphasia, tDCS has been reported to produce neurochemical changes, such as changes in *N*-methyl-*D*-aspartate receptor activity.<sup>79a</sup> Unlike pharmacological treatments, however, tDCS has no known serious side effects.<sup>78</sup> tDCS could, therefore, be beneficial to aphasic patients when concerns arise regarding multiple drug interactions.<sup>23</sup>

Inclusion of behavioral training in the majority of tDCS/aphasia studies may inhibit an understanding of what tDCS does autonomously to language functions. It is true that a tDCS/aphasia experiment without language training would divest aphasic subjects of concomitant therapy, but conversely; it might enable scientists to develop improved tDCS paradigms that can later be combined with behavioral treatments. Further, although there are several studies that examine the effects of tDCS on healthy motor physiology, its effects on healthy language networks has not been as thoroughly explored (Figure 3).

Scientific literature contains a wealth of substantive reviews on progress within the field of tDCS/aphasia research; however, the number of review papers has been disproportionately high when compared with the number of experimental studies conducted (Figure 2). The number of tDCS/aphasia review papers has even exceeded those in tDCS/motor limb literature, in spite of its later origin. This suggests that in tDCS/stroke rehabilitation literature as a whole, there is a great deal of important discussion about the merits of tDCS for aphasia,



**Figure 3.** Timeline of transcranial direct current stimulation (tDCS) limb vs language studies. Considerable data has been collected regarding the effects of tDCS on healthy motor physiology vs the effects of tDCS on healthy language networks. Source: PubMed (Search criteria: tDCS/motor, tDCS/motor/stroke, tDCS/aphasia, tDCS/language).

with a correspondingly smaller number of original research studies supporting the debate.

Hauser et al<sup>80</sup> described the architecture of language as having both sensory-motor functions, found even in primates, and a subsystem that generates an expanding syntax from conceptual representations. According to Hauser et al,<sup>80</sup> this subsystem then grafts grammatical principles onto the phonological system, resulting in meaningful speech. Interconnectivity of language to other areas of brain function, however, continues to be revealed in surprising ways. Language is a dyadic or interactive process,<sup>81</sup> which can be seen in the context of social communication, as well as in the synergy of neuronal connections in cortical language areas, which extend toward many other physical and mental human functions.<sup>24,57,75</sup> The question of whether similar mechanisms are at work in poststroke motor recovery and aphasia is not new. For example, in a retrospective analysis of 21 stroke patients with aphasia, Lazar et al<sup>82</sup> suggested the possibility that multimodal brain regions could impact recovery for post-stroke limb deficits and aphasia concurrently. tDCS studies have found a relationship between speech and hand recovery,<sup>83</sup> as well as implicit motor learning.<sup>84</sup> As noted by Dipper et al,<sup>83</sup> nonlinguistic components in the rehabilitation of aphasia are increasingly becoming affirmed. Future studies may wish to investigate whether tDCS of shared motor/language areas could provide similar effects, by simultaneously targeting language and motor systems, toward overall improved functional outcomes.

On a final note, in light of the diversity of languages in tDCS/aphasia protocols, it is interesting to consider the findings of recent neurolinguistic studies, which contend that language processing is activated in differing brain regions among speakers of languages that are structurally or morphologically dissimilar, such as Mandarin or Hebrew, as compared to English.<sup>85–87</sup> Future tDCS–aphasia studies may, therefore, wish to compare tDCS montage, polarity, and outcomes across linguistically disparate languages, as well as in bilingual versus monolingual speakers.

### New Opportunities

This broad overview of tDCS–aphasia literature yields considerable promise. From this, we see the following plausible opportunities for further experimentation:

tDCS modulation of

1. diffuse motor areas, which are thought to interface with perisylvian language areas (eg, the cerebellum, supplementary motor area, etc);
2. cortical language or language–motor areas with adjunctive multidisciplinary paradigms of restorative therapy (physical, occupational, and speech);
3. cortical language or language–motor areas using functional language outcome measures (eg, taking a phone message, ordering in a restaurant, etc);
4. cortical language or language–motor areas combined with more intensive, circumscribed aphasia treatment; and
5. bilingual subjects, especially wherein the languages spoken are linguistically divergent.

### Conclusions

In 8 short years, aphasia literature has developed information, both theoretical and practical, on methods for combining tDCS with behavioral therapy for poststroke aphasia. New data suggest a direct connection between neural motor limb networks and speech–language systems, opening the door to methods for combining physical and cognitive resources in stroke recovery through both tDCS and behavioral therapies. Although the neurophysiological underpinnings of tDCS on language substrates require further exploration, available data support that continued tDCS/aphasia research may assist in the creation of stronger therapies, providing brain recovery from this common debilitating disorder.

### Sources of Funding

This work was supported by NICHD of the NIH, under award number R01HD069776.

### Disclosures

None.

### References

1. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527(pt 3):633–639. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
2. Flöel A, Rösser N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci*. 2008;20:1415–1422. doi: 10.1162/jocn.2008.20098.
- 2a. Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, Thirugnanasambandam N, Fink GR. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation—a transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia*. 2008;46:261–268. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.009.
3. Monti A, Cogliamian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Sposta S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:451–453. doi: 10.1136/jnnp.2007.135277.
4. Thiel A, Zumbansen A. The pathophysiology of post-stroke aphasia: A network approach. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34:507–518. doi: 10.3233/RNN-150632.
5. Cogan GB, Thesen T, Carlson C, Doyle W, Devinsky O, Pesaran B. Sensory-motor transformations for speech occur bilaterally. *Nature*. 2014;507:94–98. doi: 10.1038/nature12935.
6. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:393–402. doi: 10.1038/nrn2113.
7. Rauschecker JP. Ventral and dorsal streams in the evolution of speech and language. *Front Evol Neurosci*. 2012;4:7. doi: 10.3389/fnevo.2012.00007.
8. Rauschecker JP, Scott SK. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nat Neurosci*. 2009;12:718–724. doi: 10.1038/nn.2331.
9. Sandars M, Cloutman L, Woollams AM. Taking sides: an integrative review of the impact of laterality and polarity on efficacy of therapeutic transcranial direct current stimulation for anomia in chronic poststroke aphasia. *Neural Plast*. 2016;2016:8428256. doi: 10.1155/2016/8428256.
10. Garrod S, Pickering MJ. Dual-stream accounts bridge the gap between monkey audition and human language processing: comment on “Towards a Computational Comparative Neuroprimatology: Framing the Language-Ready Brain” by Michael Arbib. *Phys Life Rev*. 2016;16:69–70. doi: 10.1016/j.plrev.2016.01.008.
11. Sammler D, Grosbras MH, Anwender A, Bestelmeyer PE, Belin P. Dorsal and ventral pathways for prosody. *Curr Biol*. 2015;25:3079–3085. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.009.
12. Musso M, Weiller C, Horn A, Glauche V, Umarova R, Hennig J, et al. A single dual-stream framework for syntactic computations in music and language. *Neuroimage*. 2015;117:267–283. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.020.

13. Corballis MC. What's left in language? Beyond the classical model. *Ann NY Acad Sci.* 2015;1359:14–29. doi: 10.1111/nyas.12761.
14. Chang EF, Raygor KP, Berger MS. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg.* 2015;122:250–261. doi: 10.3171/2014.10.JNS132647.
15. Tippett DC, Niparko JK, Hillis AE. Aphasia: current concepts in theory and practice. *J Neurol Transl Neurosci.* 2014;2:1042.
16. Bezgin G, Rybacki K, van Opstal AJ, Bakker R, Shen K, Vakorin VA, et al. Auditory-prefrontal axonal connectivity in the macaque cortex: quantitative assessment of processing streams. *Brain Lang.* 2014;135:73–84. doi: 10.1016/j.bandl.2014.05.006.
17. Berthier ML, Froudish Walsh S, Dávila G, Nabrozidis A, Juárez Y Ruiz de Mier R, Gutiérrez A, et al. Dissociated repetition deficits in aphasia can reflect flexible interactions between left dorsal and ventral streams and gender-dimorphic architecture of the right dorsal stream. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:873. doi: 10.3389/fnhum.2013.00873.
18. Cloutman LL, Binney RJ, Morris DM, Parker GJ, Lambon Ralph MA. Using in vivo probabilistic tractography to reveal two segregated dorsal 'language-cognitive' pathways in the human brain. *Brain Lang.* 2013;127:230–240. doi: 10.1016/j.bandl.2013.06.005.
19. Nozari N, Dell GS. How damaged brains repeat words: a computational approach. *Brain Lang.* 2013;126:327–337. doi: 10.1016/j.bandl.2013.07.005.
20. Dell GS, Schwartz MF, Nozari N, Faseyitan O, Branch Coslett H. Voxel-based lesion-parameter mapping: Identifying the neural correlates of a computational model of word production. *Cognition.* 2013;128:380–396. doi: 10.1016/j.cognition.2013.05.007.
21. Kümmerer D, Hartwigsen G, Kellmeyer P, Glauche V, Mader I, Klöppel S, et al. Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia. *Brain.* 2013;136(pt 2):619–629. doi: 10.1093/brain/awt354.
22. Hickok G. The functional neuroanatomy of language. *Phys Life Rev.* 2009;6:121–143. doi: 10.1016/j.plev.2009.06.001.
23. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012;5:175–195. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002.
24. PrimaBin A, Scholtes N, Heim S, Huber W, Neuschäfer M, Binkofski F, et al. Determinants of concurrent motor and language recovery during intensive therapy in chronic stroke patients: four single-case studies. *Front Neurol.* 2015;6:215. doi: 10.3389/fneur.2015.00215.
25. Rodríguez A, McCabe M, Nocera J, Reilly J. Concurrent word generation and motor performance: further evidence for language–motor interaction. *PLoS ONE.* 2012;7:e37094. doi: 10.1371/journal.pone.0037094.
26. Ellis C, Urban S. Age and aphasia: a review of presence, type, recovery and clinical outcomes. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23:430–439. doi: 10.1080/10749357.2016.1150412.
27. Demeyere N, Riddoch MJ, Slavkova ED, Jones K, Reckless I, Mathieson P, et al. Domain-specific versus generalized cognitive screening in acute stroke. *J Neurol.* 2016;263:306–315. doi: 10.1007/s00415-015-7964-4.
28. Jani MP, Gore GB. Occurrence of communication and swallowing problems in neurological disorders: analysis of forty patients. *NeuroRehabilitation.* 2014;35:719–727. doi: 10.3233/NRE-141165.
29. Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging.* 2005;22:163–182. doi: 10.2165/00002512-200522020-00006.
30. Lee J, Fowler R, Rodney D, Cherney L, Small SL. IMITATE: an intensive computer-based treatment for aphasia based on action observation and imitation. *Aphasiology.* 2010;24:449–465. doi: 10.1080/02687030802714157.
31. Jacquet-Andrieu A. The aphasic patient: vulnerability and/or exclusion. *Cult Med Psychiatry.* 2014;38:60–76. doi: 10.1007/s11013-014-9363-1.
32. Niemi J, Koivuselkä-Sallinen P, Sarajärvi L. Grammatical morphology in aphasia: a case of errata or reader misinterpretations? *Cortex.* 1988;24:579–588.
33. Visser-Meily A, Post M, van de Port I, Maas C, Forstberg-Wärleby G, Lindeman E. Psychosocial functioning of spouses of patients with stroke from initial inpatient rehabilitation to 3 years poststroke: course and relations with coping strategies. *Stroke.* 2009;40:1399–1404. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516682.
34. Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, Sivenius J, Walker MF, Toni D, et al; European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European Stroke Organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *J Rehabil Med.* 2009;41:99–111. doi: 10.2340/16501977-0301.
35. Flowers HL, Skoretz SA, Silver FL, Rochon E, Fang J, Flamand-Roze C, et al. Poststroke aphasia frequency, recovery, and outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:2188–2201. e8. doi: 10.1016/j.apmr.2016.03.006.
36. Sarno MT, Levita E. Recovery in treated aphasia in the first year post-stroke. *Stroke.* 1979;10:663–670. doi: 10.1161/01.str.10.6.663.
37. Fridriksson J, Baker JM, Moser D. Cortical mapping of naming errors in aphasia. *Hum Brain Mapp.* 2009;30:2487–2498. doi: 10.1002/hbm.20683.
38. Charidimou A, Kasselimis D, Varkanitsa M, Selai C, Potagas C, Evdokimidis I. Why is it difficult to predict language impairment and outcome in patients with aphasia after stroke? *J Clin Neurol.* 2014;10:75–83. doi: 10.3988/jcn.2014.10.2.75.
39. Démonet JF, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev.* 2005;85:49–95. doi: 10.1152/physrev.00049.2003.
40. Nicholas ML, Helm-Estabrooks N, Ward-Lonergan J, Morgan AR. Evolution of severe aphasia in the first two years post onset. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:830–836.
41. Demeurisse G, Demol O, Derouck M, de Beuckelaer R, Coekaerts MJ, Capon A. Quantitative study of the rate of recovery from aphasia due to ischemic stroke. *Stroke.* 1980;11:455–458. doi: 10.1161/01.str.11.5.455.
42. Nouwens F, Visch-Brink EG, Van de Sandt-Koenderman MM, Dippel DW, Koudstaal PJ, de Lau LM. Optimal timing of speech and language therapy for aphasia after stroke: more evidence needed. *Expert Rev Neurother.* 2015;15:885–893. doi: 10.1586/14737175.2015.1058161.
43. Pulvermüller F, Berthier ML. Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiology.* 2008;22:563–599. doi: 10.1080/02687030701612213.
44. Fiori V, Cipollari S, Di Paola M, Razzano C, Caltagirone C, Marangolo P. tDCS stimulation segregates words in the brain: evidence from aphasia. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:269. doi: 10.3389/fnhum.2013.00269.
45. Small SL, Llano DA. Biological approaches to aphasia treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9:443–450. doi: 10.1007/s11910-009-0066-x.
46. Seitz RJ, Donnan GA. Recovery potential after acute stroke. *Front Neurol.* 2015;6:238. doi: 10.3389/fneur.2015.00238.
47. Albert ML, Sparks RW, Helm NA. Melodic intonation therapy for aphasia. *Arch Neurol.* 1973;29:130–131. doi: 10.1001/archneur.1973.00490260074018.
48. Pulvermüller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke.* 2001;32:1621–1626. doi: 10.1161/01.str.32.7.1621.
49. Cherney LR, Kaye RC, van Vuuren S. Acquisition and maintenance of scripts in aphasia: a comparison of two cuing conditions. *Am J Speech Lang Pathol.* 2014;23:S343–S360. doi: 10.1044/2014\_AJSLP-13-0097.
50. Fridriksson J, Basilakos A, Hickok G, Bonilha L, Rorden C. Speech entrainment compensates for Broca's area damage. *Cortex.* 2015;69:68–75. doi: 10.1016/j.cortex.2015.04.013.
51. Carpenter J, Cherney LR. Increasing aphasia treatment intensity in an acute inpatient rehabilitation program: a feasibility study. *Aphasiology.* 2016;30:542–565. doi: 10.1080/02687038.2015.1023695.
52. Babbitt EM, Worrall L, Cherney LR. Structure, processes, and retrospective outcomes from an intensive comprehensive aphasia program. *Am J Speech Lang Pathol.* 2015;24:S854–S863. doi: 10.1044/2015\_AJSLP-14-0164.
53. Stark BC, Warburton EA. Improved language in chronic aphasia after self-delivered iPad speech therapy [published online ahead of print February 29, 2016]. *Neuropsychol Rehabil.* doi: 10.1080/09602011.2016.1146150.
54. Cherney LR, van Vuuren S. Telerehabilitation, virtual therapists, and acquired neurologic speech and language disorders. *Semin Speech Lang.* 2012;33:243–257. doi: 10.1055/s-0032-1320044.
55. Schlaug G, Norton A, Marchina S, Zipse L, Wan C. From singing to speaking: facilitating recovery from nonfluent aphasia. *Future Neurology.* 2010;6:657–665. doi: 10.2217/fnl.10.44.
56. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities in patients after stroke. *Physiotherapy.* 2015;101:e359–e360. doi: 10.1016/j.physio.2015.03.573.
57. Cahana-Amitay D, Albert M, Oveis A. Psycholinguistics of aphasia pharmacotherapy: asking the right questions. *Aphasiology.* 2013;28:133–154. doi: 10.1080/02687038.2013.818099.
58. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain.* 2006;129(pt 6):1371–1384. doi: 10.1093/brain/awl090.
59. Geranmayeh F, Brownsett SL, Wise RJ. Task-induced brain activity in aphasic stroke patients: what is driving recovery? *Brain.* 2014;137(pt 10):2632–2648. doi: 10.1093/brain/awl163.

60. Laska AC, Kahan T, Hellblom A, Murray V, von Arbin M. A randomized controlled trial on very early speech and language therapy in acute stroke patients with aphasia. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011;1:66–74. doi: 10.1159/000329835.
61. Meinzer M, Beeson PM, Cappa S, Crinon J, Kiran S, Saur D, et al; Neuroimaging in Aphasia Treatment Research Workshop. Neuroimaging in aphasia treatment research: consensus and practical guidelines for data analysis. *Neuroimage*. 2013;73:215–224. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.058.
62. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1991;41:697–702. doi: 10.1212/wnl.41.5.697.
63. Ota B, Dutta A, Foerster Á, Ripolles O, Kuceyeski A, Miranda PC, et al. Opportunities for guided multichannel non-invasive transcranial current stimulation in poststroke rehabilitation. *Front Neurol*. 2016;7:21. doi: 10.3389/fneur.2016.00021.
64. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57:1899–1901. doi: 10.1212/wnl.57.10.1899.
65. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25:9–15.
66. Hoffman P, Crutch S. Knowing what and where: TMS evidence for the dual neural basis of geographical knowledge. *Cortex*. 2016;75:151–159. doi: 10.1016/j.cortex.2015.11.021.
67. Cipollari S, Veniero D, Razzano C, Caltagirone C, Koch G, Marangolo P. Combining TMS-EEG with transcranial direct current stimulation language treatment in aphasia. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:833–845. doi: 10.1586/14737175.2015.1049998.
68. Wirth M, Rahman RA, Kuenecke J, Koenig T, Horn H, Sommer W, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia*. 2011;49:3989–3998. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.015.
69. Shah PP, Szaflarski JP, Allendorfer J, Hamilton RH. Induction of neuroplasticity and recovery in post-stroke aphasia by non-invasive brain stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:888. doi: 10.3389/fnhum.2013.00888.
70. Shah-Basak PP, Wurzman R, Purcell JB, Gervits F, Hamilton R. Fields or flows? A comparative metaanalysis of transcranial magnetic and direct current stimulation to treat post-stroke aphasia. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34:537–558. doi: 10.3233/RNN-150616.
71. Blumstein SE, Amso D. Dynamic functional organization of language: insights from functional neuroimaging. *Perspect Psychol Sci*. 2013;8:44–48. doi: 10.1177/1745691612469021.
72. Harnish S, Meinzer M, Trinastic J, Page S. Language improves in chronic aphasia after motor therapy for upper extremity hemiparesis: a case series [abstract]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:E16.
73. Glover JE, Mateer CA, Yoell C, Speed S. The effectiveness of constraint induced movement therapy in two young children with hemiplegia. *Pediatr Rehabil*. 2002;5:125–131. doi: 10.1080/1363849021000039326.
74. van Nispen K, van de Sandt-Koenderman M, Mol L, Krahmer E. Pantomime production by people with aphasia: what are influencing factors? *J Speech Lang Hear Res*. 2016;59:745–758. doi: 10.1044/2015\_JSLHR-L-15-0166.
75. Roby-Brami A, Hermsdorfer J, Roy A, Jacobs S. A neuropsychological perspective on the link between language and praxis in modern humans. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2011;367:144–160. doi: 10.1098/rstb.2011.0122.
76. Hertrich I, Dietrich S, Ackermann H. The role of the supplementary motor area for speech and language processing. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:602–610. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.030.
77. Turkeltaub PE, Swears MK, D’Mello AM, Stoodley CJ. Cerebellar tDCS as a novel treatment for aphasia? Evidence from behavioral and resting-state functional connectivity data in healthy adults. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34:491–505. doi: 10.3233/RNN-150633.
78. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul*. 2016;9:641–661. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004.
79. Holland R, Crinon J. Can tDCS enhance treatment of aphasia after stroke? *Aphasiology*. 2012;26:1169–1191. doi: 10.1080/02687038.2011.616925.
- 79a. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schliterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003;533(pt 1):293–301. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049916.
80. Hauser M, Chomsky N, Fitch WT. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science*. 2002;298:1569–1579. doi: 10.1126/science.298.5598.1569.
81. Preisig BC, Eggenberger N, Zito G, Vanbellingen T, Schumacher R, Hopfner S, et al. Perception of co-speech gestures in aphasic patients: a visual exploration study during the observation of dyadic conversations. *Cortex*. 2015;64:157–168. doi: 10.1016/j.cortex.2014.10.013.
82. Lazar RM, Minzer B, Antoniello D, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke*. 2010;41:1485–1488. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577338.
83. Dipper L, Pritchard M, Morgan G, Cocks N. The language-gesture connection: evidence from aphasia. *Clin Linguist Phon*. 2015;29:748–763. doi: 10.3109/02699206.2015.1036462.
84. Conway CM, Pisoni DB. Neurocognitive basis of implicit learning of sequential structure and its relation to language processing. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1145:113–131. doi: 10.1196/annals.1416.009.
85. Ge J, Peng G, Lyu B, Wang Y, Yan Z, Zhendong, N, et al. Cross-language differences in the brain network subserving intelligible speech. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:2972–2977. doi: 10.1073/pnas.1416000112.
86. Bick AS, Goelman G, Frost R. Hebrew brain vs. English brain: language modulates the way it is processed. *J Cogn Neurosci*. 2011;23:2280–2290. doi: 10.1162/jocn.2010.21583.
87. Khachatryan E, Vanhoof G, Beyens H, Goeleven A, Thijs V, Van Hulle MM. Language processing in bilingual aphasia: a new insight into the problem. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2016;7:180–196. doi: 10.1002/wcs.1384.

---

KEY WORDS: aphasia ■ language ■ motor ■ stroke ■ tDCS

## Transcranial Direct Current Stimulation in Poststroke Aphasia Recovery

Susan Wortman-Jutt and Dylan J. Edwards

*Stroke*. 2017;48:820-826; originally published online February 7, 2017;

doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015626

*Stroke* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2017 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/48/3/820>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2017/12/05/STROKEAHA.116.015626.DC1>

**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/>



## Транскраниальная стимуляция постоянным током для лечения афазии после инсульта

Источник. S. Wortman-Jutt, D.J. Edwards. Transcranial direct current stimulation in poststroke aphasia recovery. *Stroke*. 2017;48:3:820–826

Burke Rehabilitation Hospital, White Plains, NY; Neuromodulation and Human Motor Control Laboratory, Burke Medical Research Institute, White Plains, NY; Department of Neurology, Weill-Cornell Medical College, New York, NY; School of Medical and Health Sciences, Edith Cowan University, Western Australia; Beth-Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA.

**Ключевые слова:** афазия (aphasia), язык (language), двигательный (motor), инсульт (stroke), прямая транскраниальная стимуляция, ПТКС (tDCS)

Транскраниальную стимуляцию постоянным током (ТКСПТ), неинвазивную форму стимуляции головного мозга первоначально изучали в отношении влияния ее на физиологию двигательной функции конечностей [1]. С 2008 г. стали изучать эффективность ее использования для лечения афазии [2–3]. Однако экспериментальное применение ТКСПТ при афазии начиналось иначе, и парадигмы ее использования концептуально и методологически отличались от тех, что были созданы для восстановления двигательной функции после инсульта. Это было обусловлено не только тем, что исследования афазии были относительно новым направлением в области экспериментального использования ТКСПТ, но и тем, что автономное применение ТКСПТ было чем-то из ряда вон выходящим.

Теоретически понятно, что кортикальное формирование речи является более комплексным процессом, чем функционирование наших сложных двигательных систем, и в последнее время появилась концепция двойного потока диффузной сети [4–6] с эволюцией подкомпонентов обработки речи от неразговаривающих приматов [7, 8]. В модели двойного потока функции человеческой речи латерализованы в первую очередь в левом полушарии, при этом зона Брока включает левый компонент билатеральной сети дорсального потока, отвечающего за называние и артикуляцию. Наоборот, область Вернике представляет собой начало билатерального вентрального потока, в котором семантическое значение формируется из компонентов звуков речи [6, 9–21]. Дополнительная активация гомологичных речевых зон правого полушария, по-видимому, определяется лексической необходимостью, при этом активация билатерального дорсального потока происходит при затруднении артикуляции, а активация билатеральной сети вентрального потока — при расшифровке незнакомых слов [9]. Сложно оптимально воздействовать на функцию моторной коры для восстановления двигательной функции конечностей с использованием ТКСПТ, но еще более сложно смодулировать кортикальное сплетение, кодирующее и формирующее речь во всем ее разнообразии. Теоретические механизмы активации головного мозга при проведении ТКСПТ предполагают, что ТКСПТ подготавливает головной мозг к улучшению исходов при поведенческой терапии [22], что

может привести к заинтересованности в одновременном применении различных методов. Специфические механизмы, посредством которых ТКСПТ модулирует речевую сеть, до сих пор не изучены. Последние литературные данные указывают на то, что при одновременном использовании моторных и когнитивных ресурсов можно добиться комплексного терапевтического воздействия [23, 24].

В настоящей работе представлен обзор исследований ТКСПТ при афазии, позволяющий заполнить пробелы в нашем понимании физиологических изменений, вызванных воздействием ТКСПТ на речевую сеть.

### Афазия

Афазия — расстройство речи, которое возникает у <38% пациентов с инсультом и часто становится резидуальным неврологическим дефицитом в течение всей жизни [25–29]. Таким образом, афазия оказывает отрицательное воздействие на безопасность пациентов с инсультом и качество их жизни. Люди с афазией часто сталкиваются с социальной изоляцией [30, 31], безработицей [31, 32], сложностями в семейной жизни [33], психическими отклонениями [34] и финансовыми трудностями [26, 35]. Наличие афазии ассоциировано с более длительной продолжительностью пребывания в стационаре и более высоким риском развития летального исхода [35]. Достаточно часто афазия у пациентов после инсульта сопровождается дизартрией или апраксией речи, что еще более затрудняет и без того требующее усилий общение.

Было констатировано, что «...никогда нельзя вылететь от афазии; можно выздороветь с афазией» [36]. Точно также восстановление с афазией является более изменчивым процессом, чем предполагалось изначально. В настоящее время известно, что у пациентов с одним типом афазии в остром периоде могут развиваться другие формы афазии через несколько недель или месяцев [37]. У многих пациентов с афазией есть симптомы, которые, по сути, не соответствуют классификации, представленной в учебниках [38, 39].

### Восстановление с афазией

До последнего десятилетия литературные данные по афазии в целом соответствовали убеждению, что восстановление ограничивается 3–6-месячным сроком [40, 41]. Более поздние исследования, однако, дают основание переосмыслить это предположение [41–43]. В одной из последних работ V. Fiori и соавт. [44] изучили

7 лиц с хронической афазией, у которых, тем не менее, произошло некоторое улучшение речи при проведении стимуляции височной доли, улучшающей именование существительных, и стимуляции лобной доли, улучшающей название глаголов.

Пациенты с афазией, кроме того, не всегда готовы к проведению реабилитации в течение первых 3–6 месяцев из-за сенсорного дефицита, возбуждения, усталости, побочных эффектов медикаментозной терапии [45] и нарушений сна [46]. Реорганизация дендритов после ишемических поражений может существенно различаться [4]. Кроме того, пациенты могут испытывать психосоциальные проблемы, такие как депрессия и тревога, затрудняющие оптимальное проведение логопедической терапии в остром периоде [38].

В течение десятилетий в различных исследованиях изучали спектр форм поведенческой терапии афазии, например мелодико-интонационную терапию [47], логопедическую терапию, индуцированную ограничением [48], компьютерные аватарные программы, такие как Aphasia Scripts [49] и Speech Entrainment [50]. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что увеличение интенсивности логопедической терапии эффективно для лечения афазии [51]. Это привело к разработке программ Intensive Comprehensive Aphasia Programs или ICAP [52]. Технологические усовершенствования породили всплеск разработки компьютерных приложений для лечения афазии в домашних условиях [53] и вызвали рост развития телереабилитации [54]; однако, несмотря на множество доступных методов лечения, в настоящее время нет «золотого стандарта» лечения афазии [55]. Установлено, что логопедическая терапия для лечения афазии в любом виде более эффективна, чем отсутствие какой-либо терапии [43, 56] и что интенсивность лечения, по-видимому, является важным фактором степени восстановления [51, 52].

#### Медикаментозная терапия

Использование лекарственных препаратов во вспомогательном режиме при лечении афазии имело смешанный успех [57], при этом более заметные улучшения речи происходили на фоне лечения мемантином, вазопрессином и пирацетамом, а также препаратами, усиливающими выработку ацетилхолина [45]. В своем обзоре фармакологического лечения афазии S.L. Small и D.A. Llano [45] отметили, что эти препараты эффективны только при добавлении к логопедической поведенческой терапии и их изолированное применение не позволяет воспроизвести эффективность логопедической терапии. Также важно знать препараты, оказывающие неблагоприятное воздействие на восстановление афазии, особенно потому, что эти препараты часто назначают для лечения других состояний, связанных с инсультом, таких как артериальная гипертензия, судороги и сердечные заболевания [45].

#### Нейровизуализация

Нейровизуализационные исследования необходимы для понимания подструктур формирования речи и физиологического воздействия ТКСПТ. Как отмече-

но D. Saug и соавт. [58] и F. Geranmayeh и соавт. [59], до появления функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) формирование речи считали домен-специфическим. В то время в литературе преобладали 2 гипотезы: гипотеза активации периинфарктной зоны гипотеза бокового сдвига. Предложение о том, что латерализация формирования речи в правое полушарие является неадаптивной, привело к появлению гипотезы растормаживания, согласно которой, транскаллозальное торможение является причиной плохого восстановления [59]. Эти противоречивые представления о восстановлении речи можно использовать для обоснования применения определенного метода лечения или в случае ТКСПТ различные рекомендации по монтажу и полярности могут быть основаны на различных представлениях. Однако А.С. Laska и соавт. [60] и M. Meinzer и соавт. [61] рекомендуют с осторожностью интерпретировать показатели активации речи по данным фМРТ. Они отмечают, что положительные изменения функции речи не всегда коррелируют с данными нейровизуализации.

#### Транскраниальная стимуляция постоянным током для реабилитации при афазии

Эксперименты с альтернативными формами физиологического вмешательства при лечении афазии, такими как неинвазивная стимуляция мозга, начались в 80-е гг. прошлого века с использованием транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). При ТМС на зоны коры воздействует электромагнитный ток, что может приводить к временной остановке речи, предоставляющей возможность для изучения типологии нейронов, ответственных за формирование речи в головном мозге [62]. Кроме того, ТМС предоставляет собой метод картирования головного мозга, который можно использовать в сочетании с другими технологиями визуализации головного мозга (например, электроэнцефалографией – ЭЭГ, фМРТ и т.д.). На рубеже веков в области восстановления после инсульта появилась новая форма неинвазивной стимуляции головного мозга – ТКСПТ.

В отличие от ТМС при ТКСПТ применяют постоянный ток низкой интенсивности (от 1 до 2 мА) для модуляции (возбуждения или ингибирования) активности нейронов [63]. Этот метод был изучен при реабилитации после инсульта как способ улучшения нейропластичности, при этом результаты появлялись нередко на начальных этапах стимуляции [62]. ТКСПТ также имеет преимущество за счет портативности и встроенной возможности проведения псевдовмешательства, что позволяет применять ее для клинических экспериментов при поведенческой терапии.

Результаты первых экспериментов по изучению влияния ТКСПТ на моторную кору у людей были многообещающими [2, 64]. М.А. Nitsche и W. Paulus [64] расширили свое изучение влияния ТКСПТ на восстановление двигательных функций у людей посредством включения дополнительной тренировки мелкой моторики; однако только в 2007 г. ТКСПТ стали сочетать с кинезитерапией при инсульте [65]. Результаты подтвердили, что ТКСПТ может способствовать под-

готовке головного мозга к проведению поведенческой терапии с целью восстановления двигательной функции конечностей, оптимизируя восстановление. Последующая нейронавигация с использованием ТМС позволила исследователям более точно отобразить определенные зоны коры, что обеспечило возможность изучения влияния ТКСПТ различной интенсивности стимуляции и полярности (например, возбуждающая или тормозящая стимуляция).

В 2008 г. были опубликованы результаты трех исследований, в которых изучили влияние ТКСПТ на речь, двух исследований с участием здоровых лиц [2, 2а] и одного исследования с участием пациентов с афазией [3]. В большинстве последующих исследований афазии ТКСПТ сочетали с логопедической терапией (рис. 1), возможно потому, что проведение изолированной ТКСПТ не рассматривали в качестве метода лечения, обеспечивающего адекватный уровень улучшения речи [9]. Исследования по изучению других форм неинвазивной стимуляции головного мозга при афазии, таких как ТМС, позволили получить дополнительное обоснование сочетания ТКСПТ с логопедической терапией [66]. Следует отметить, что в большинстве исследований ТКСПТ использовали псевдостимуляцию в сочетании с поведенческой терапией, поэтому не было возможности изучить эффект изолированной ТКСПТ без проведения таковой. В результате мы имеем представление о влиянии ТКСПТ на речь, но понимания физиологических основ влияния ТКСПТ на речевую сеть нет.

S. Cipollari и соавт. [67] в своем недавно проведенном исследовании, сочетая ТМС и ЭЭГ для определения физиологического воздействия ТКСПТ на лечение афазии, стремились разрешить вопросы о нейрофизиологии влияния ТКСПТ на речь, доступные в ограниченном количестве литературных данных. В этом исследовании было несколько уникальных элементов, например использование гомологичных речевых зон правого полушария, терапевтическое вмешательство (мелодико-интонационная терапия) и тяжесть дефицита у пациентов. ТКСПТ использовали для повышения активности нейронов в правой нижней лобной извилине, поскольку она участвует в интонационных аспектах речи. При проведении ТМС и ЭЭГ авторы обнаружили, что анодное возбуждение в правом полушарии, вероятно, усиливало эффективность мелодико-интонационной терапии. Ранее M. Wirth и соавт. [68] использовали ЭЭГ для изучения влияния анодной ТКСПТ левой префронтальной коры здоровых лиц и также отметили улучшение именовании по сравнению с проведением псевдостимуляции. Несмотря на некоторые ограничения, эти исследования сделали шаг в направлении изучения физиологического влияния ТКСПТ на субстраты формирования речи.

#### **Обзоры литературных данных о ТКСПТ при афазии**

Обзоры литературы, посвященной ТКСПТ при афазии, многочисленны [35, 43, 63, 69] (рис. 2); однако результаты последних мета-анализов предоставляют противоречивые данные об эффективности ТКСПТ

при афазии. В одном из недавно опубликованных мета-анализов обнаружили статистически значимые функциональные улучшения у лиц с афазией при использовании ТКСПТ [70], в другом мета-анализе сообщили об эффективном использовании катодной стимуляции контрлатерального полушария, но не обнаружили статистически значимого влияния ТКСПТ на афазию в целом [56].

Одним общим критическим замечанием в литературных обзорах по ТКСПТ и афазии является отсутствие функциональных показателей общения. В Кокрейновском систематическом обзоре В. Elsner и соавт. [56] обнаружили, что первичные функциональные показатели не позволяли адекватно оценить спонтанно ли ТКСПТ более эффективному восстановлению, чем изолированная логопедическая терапия. В последних исследованиях ТКСПТ и афазии стали использовать показатели, сосредоточенные на именовании как главном показателе улучшения речи [3, 9, 37]. Клиницисты первыми столкнулись с этой проблемой, однако пациент с афазией, с плохими показателями тестов именовании предметов все же проходит через важные этапы функционального общения, например заказ еды в ресторане, которые трудно оценить количественно. В будущих исследованиях, возможно, появится возможность изучить, влияет ли ТКСПТ на улучшение функционального повседневного общения, а также улучшение именовании предметов.

#### **Связь двигательной и речевой функции и ТКСПТ**

Ранее существовавшие представления о формировании речи в головном мозге были основаны на мнении о том, что каждое подмножество функции речи работает в дискретных модулях [4, 71]. Теперь стало понятно, что в формировании речи принимает участие практически весь головной мозг и это связано со многими другими функциями головного мозга [57, 71]. F. Pulvermüller и M.L. Berthier [43] сообщили, что уверенность в модульной системе речеобразования поощряет разделение лингвистических задач в логопедической терапии, в связи с чем, например не делали упор на одновременную тренировку синтаксиса и именовании. Они обратили внимание, что исследования с использованием фМРТ привели к изменению нашего представления о модульной концепции. Авторы рекомендуют сочетать логопедическую терапию с одновременным выполнением физических упражнений и задач для улучшения восстановления речи [43]. Один из примеров аддитивных эффектов комбинированной двигательной и речевой терапии был продемонстрирован в 2 комбинированных исследованиях с участием 23 и 40 здоровых взрослых лиц соответственно, в которых проведение одновременной физической тренировки и логопедических занятий оказало благоприятное влияние на семантическую и двигательную активность [25]. Эти данные соответствуют результатам исследования S. Harnish и соавт. [72], проведенного в 2009 г., в котором отметили сочетанное улучшение двигательной функции и речи после тренировок верхних конечностей у пациентов с хронической афазией

ей, а также результатам неофициального наблюдения J.E. Glover и соавт. [73] при проведении исследования с участием детей с гемиплегией.

А. PrimaVin и соавт. [24] опубликовали данные анализа 4 исследований афазии, в которых продемонстрировали параллельное действие систем восстановления двигательной и речевой функций. Авторы сообщили, что улучшения двигательной функции и речи являются аддитивными при восстановлении после инсульта, а не конкурируют в борьбе за нейронные ресурсы [24]. В другом исследовании по изучению навыков пантомимы у лиц с афазией K. van Nispen и соавт. [74] обнаружили, что семантический дефицит, ассоциированный с афазией, также, по-видимому, оказывает негативное влияние на кинестетическое представление отличительных особенностей объектов. В своем обзоре 2012 г. А. Roby-Brami и соавт. [75] привели данные о том, что области головного мозга, ответственные за дотягивание и захват предметов, связаны с визуальными путями в рамках динамической системы сетей, передающих сигналы от зеркальных нейронов к зоне Брока.

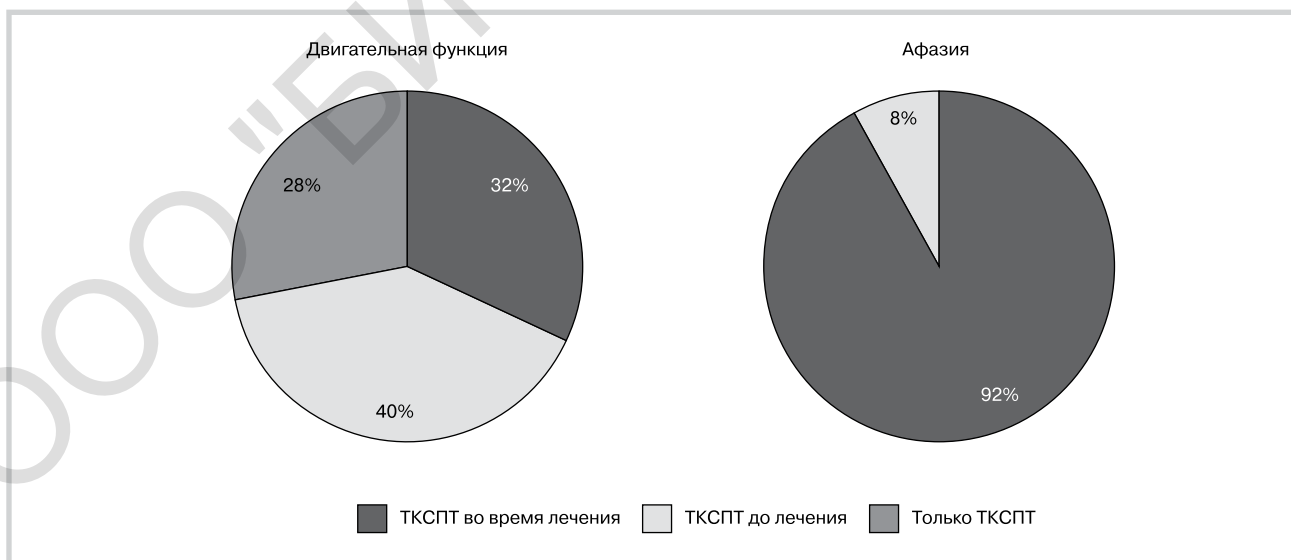
В совокупности результаты последних исследований показывают, что мероприятия по реабилитации двигательной и речевой функций хорошо сочетаются между собой. Этот факт представляет собой многообещающее направление для проведения дальнейших исследований ТКСПТ при афазии. ТКСПТ позволяет модулировать и двигательную, и речевую функции, например посредством стимуляции дополнительной моторной области [76] и мозжечка [77]. В поддержку обоснования этой точки зрения I. Hertrich и соавт. [76] изучили роль дополнительной моторной области в функции речи и отметили, что передняя часть этой области (или преддополнительная моторная область) играет важную роль для интеграции смыслового значения и формирования речи. Аналогичным образом,

в последнем исследовании по экспериментальной проверке концепции Р.Е. Turkeltaub и соавт. [77] сообщали, что ТКСПТ стимуляция мозжечка может привести к улучшению беглости речи.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Специалисты по коррекции нарушений речи стремятся использовать методы лечения афазии, основанные на доказательной медицине, и полагаются на выводы экспертов при внедрении новых стратегий лечения. Мы знаем, что изучение эффективности ТКСПТ в реабилитации при афазии безопасно [78] и что в сочетании с логопедической терапией она иногда может быть полезной [79]. Мы знаем, что ТКСПТ стимулирует не модульные субстраты речи, а, скорее всего, взаимосвязанную нейронную сеть, ответственную за речевую активность [4, 43, 57]. Кроме того, мы осознаем, что далеки от понимания механизмов влияния ТКСПТ на головной мозг в отношении восстановления функции речи. По этим причинам мы считаем крайне важным провести изучение биологических эффектов ТКСПТ на речевые зоны. Подобно попыткам фармакологического лечения афазии имеются данные о нейрохимических изменениях под действием ТКСПТ, например изменение активности рецепторов N-метил-d-аспартата [79a]. Однако в отличие от фармакологического лечения ТКСПТ не имеет серьезных побочных эффектов [78]. Следовательно, ТКСПТ может быть эффективным методом лечения лиц с афазией, когда возникают опасения относительно взаимодействия нескольких лекарственных препаратов [23].

Включение поведенческой терапии в большинство исследований ТКСПТ при афазии может препятствовать пониманию изолированного влияния ТКСПТ на функцию речи. Верным считается утверждение,



**Рисунок 1.** Публикации в период с 2014 по 2015 г. Можно увидеть различия в использовании автономной транскраниальной стимуляции постоянным током (ТКСПТ), а также сроках ее проведения (до или во время терапии) в исследованиях двигательной функции конечностей и афазии после инсульта. Источник: PubMed (критерии поиска: ТКСПТ/инсульт, ТКСПТ/двигательная функция, ТКСПТ/двигательная функция/ инсульт, ТКСПТ/афазия, ТКСПТ/речь).

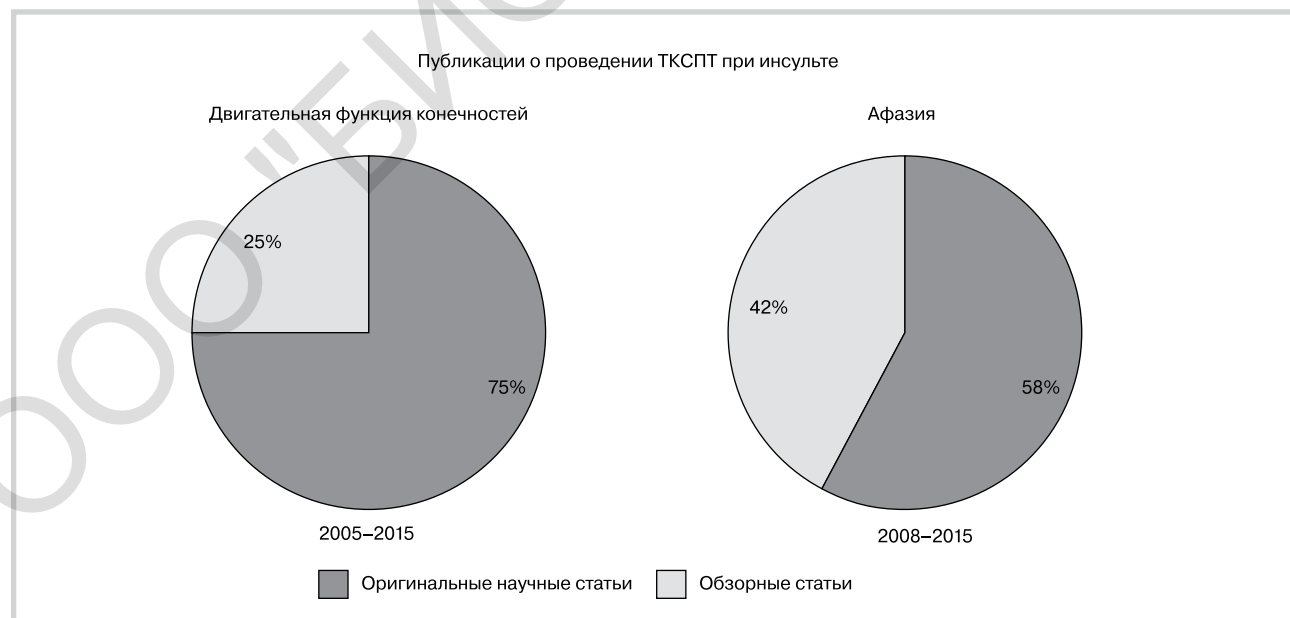
что эксперименты с проведением ТКСПТ при афазии без логопедической терапии лишают лиц с афазией преимущества сочетанной терапии, но в свою очередь это позволило бы ученым разработать улучшенную парадигму ТКСПТ, которую в дальнейшем можно было бы сочетать с поведенческой терапией. Кроме того, несмотря на наличие нескольких исследований влияния ТКСПТ на двигательную функцию здоровых лиц, ее влияние на речевую функцию у здоровых лиц не было также тщательно изучено (рис. 3).

В научной литературе существует множество серьезных обзоров о прогрессе в области исследований ТКСПТ при афазии; однако число обзоров несоизмеримо с количеством экспериментальных исследований (рис. 2). Количество обзоров ТКСПТ при афазии даже превысило объем литературных данных о влиянии ТКСПТ на двигательную функцию конечностей, несмотря на более позднее применение ТКСПТ при афазии. Это свидетельствует о том, что в литературе о ТКСПТ в реабилитации после инсульта в целом содержится много важных дискуссий об эффективности ТКСПТ при афазии с небольшим числом оригинальных исследований, поддерживающих споры.

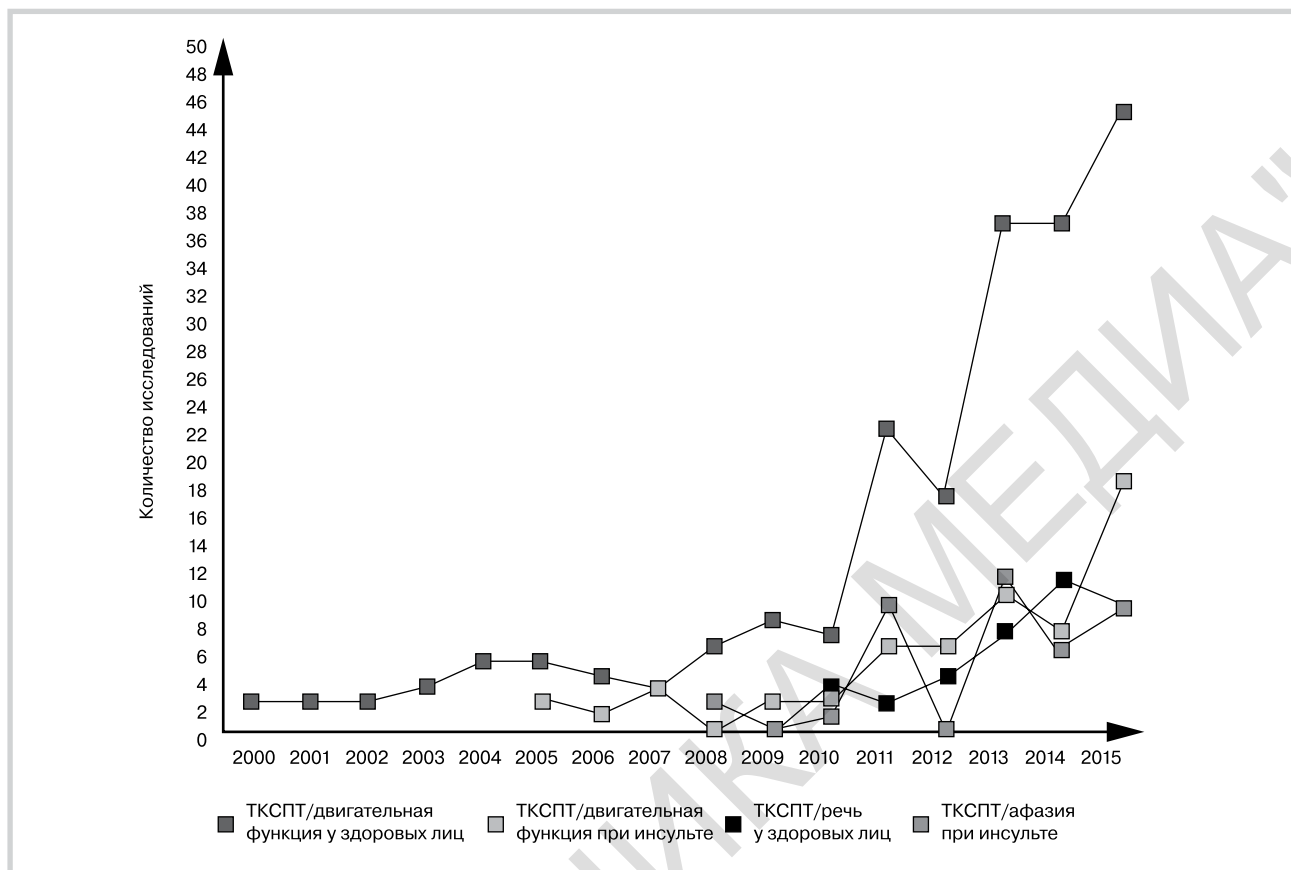
М. Hauser и соавт. [80] описали архитектуру речи как систему с сенсорно-моторными функциями, обнаруженными даже у приматов, с подсистемой, генерирующей расширение синтаксиса от концептуальных представлений. Согласно М. Hauser и соавт. [80], эта подсистема затем переносит грамматические принципы в фонологическую систему, приводя к формированию осмысленной речи. Тем не менее взаимосвязь речи с другими функциями головного мозга продолжает раскрываться удивительными способами. Язык – это диадический

или интерактивный процесс [81], который можно рассматривать в контексте социальной коммуникации, а также в контексте синергизма нейронных связей в областях коры головного мозга, которые распространяются на многие другие физические и когнитивные функции человека [24, 57, 75]. Вопрос о том, аналогичные ли механизмы действуют при восстановлении двигательной функции и функции речи после инсульта, существует давно. Например, при проведении ретроспективного анализа данных 21 пациента после инсульта с афазией R.M. Lazar и соавт. [82] предположили возможность одновременного мультимодального влияния на различные области головного мозга для восстановления двигательной функции конечностей и коррекции афазии. В исследованиях ТКСПТ обнаружили связь между восстановлением речи и функции кисти [83], а также невыраженное усвоение двигательного навыка [84]. Как отметили L. Dipper и соавт. [83], нелингвистические компоненты в реабилитации при афазии находят все большее подтверждение. В дальнейших исследованиях можно будет изучить, оказывает ли ТКСПТ посредством одновременной стимуляции общих двигательных и речевых зон головного мозга аналогичное влияние на общее улучшение функциональных исходов.

В заключение, учитывая разнообразие языков в протоколах исследований ТКСПТ при афазии, интересно рассмотреть результаты последних нейролингвистических исследований, в которых утверждается, что формирование речи активируется в различных областях мозга у носителей структурно или морфологически разнородных языков, таких как мандаринское наречие китайского языка или иврит по сравнению с английским языком [85–87]. В будущих исследованиях



**Рисунок 2.** Публикации о проведении транскраниальной стимуляции постоянным током (ТКСПТ) при инсульте. Публикации о проведении ТКСПТ при инсульте при наличии нарушения двигательной функции конечностей или афазии. Источник: PubMed (критерии поиска: ТКСПТ/двигательная функция/ инсульт, ТКСПТ/двигательная функция/ инсульт/обзор, ТКСПТ/афазия, ТКСПТ/афазия/обзор).



**Рисунок 3.** Хронология проведения исследований транскраниальной стимуляции прямым током (ТКСПТ) при нарушениях двигательной функции и афазии. Было накоплено большее количество данных о влиянии ТКСПТ на двигательную функцию, по сравнению с влиянием ТКСПТ на функцию речи у здоровых лиц. Источник: PubMed (критерии поиска: ТКСПТ/двигательная функция, ТКСПТ/двигательная функция/инсульт, ТКСПТ/афазия, ТКСПТ/речь).

ТКСПТ при афазии возможно получится сравнить монтаж, полярность и результаты ТКСПТ у пациентов, говорящих на различных языках, а также у лиц, говорящих на двух языках, по сравнению с лицами, говорящими на одном языке.

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Представленный обширный обзор литературы по ТКСПТ при афазии предоставляет значительные перспективы. Полученные результаты дают следующие оправданные возможности для дальнейших экспериментов ТКСПТ-модуляции:

- диффузных моторных областей, предположительно взаимодействующих с перисильвиарными речевыми зонами (например, мозжечок, дополнительная моторная область, и т.д.);
- кортикальных речевых зон или двигательноречевых многочисленных зон с дополнительными мультидисциплинарными парадигмами восстановительной терапии (физическая, профессиональная и речевая);
- кортикальных речевых зон или двигательноречевых зон с использованием функциональных показателей восстановления речи (например, общение по телефону, заказ еды в ресторане, и т.д.);

- кортикальных речевых зон или двигательноречевых зон в сочетании с более интенсивным лечением афазии;
- лиц, говорящих на двух языках, особенно при выраженном лингвистическом различии этих языков.

### ■ ВЫВОДЫ

За 8 непродолжительных лет в литературе по афазии были накоплены теоретические и практические данные о методах сочетания ТКСПТ с поведенческой терапией для лечения афазии после инсульта. Новые данные указывают на прямую связь между нервными сетями двигательной функции конечностей и системами языка и речи, открывая перспективы для применения методов, сочетающих физические и когнитивные ресурсы при восстановлении после инсульта посредством использования ТКСПТ и поведенческой терапии. Нейрофизиологические основы влияния ТКСПТ на речевые субстраты требуют дальнейшего изучения, но доступные данные свидетельствуют о том, что продолжение исследований ТКСПТ при афазии позволит разработать новые эффективные методы лечения, обеспечивающие восстановление головного мозга после этого распространенного инвалидизирующего заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nitsche M.A., Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527(pt 3):633–639. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
2. Flöel A., Rösler N., Michka O., Knecht S., Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci.* 2008;20:1415–1422. doi: 10.1162/jocn.2008.20098.
3. 2a. Sparing R., Dafotakis M., Meister I.G., Thirugnanasambandam N., Fink G.R. Enhancing
4. language performance with non-invasive brain stimulation—a transcranial direct current
5. stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia.* 2008;46:261–268. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.009.
6. Monti A., Cogiamanian F., Marceglia S., Ferrucci R., Mameli F., Mrakic-Sposta S. et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:451–453. doi: 10.1136/jnnp.2007.135277.
7. Thiel A., Zumbansen A. The pathophysiology of post-stroke aphasia: A network approach. *Restor Neurol Neurosci.* 2016;34:507–518. doi: 10.3233/RNN-150632.
8. Cogan G.B., Thesen T., Carlson C., Doyle W., Devinsky O., Pesaran B. Sensory-motor transformations for speech occur bilaterally. *Nature.* 2014;507:94–98. doi: 10.1038/nature12935.
9. Hickok G., Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:393–402. doi: 10.1038/nrn2113.
10. Rauschecker J.P. Ventral and dorsal streams in the evolution of speech and language. *Front Evol Neurosci.* 2012;4:7. doi: 10.3389/fnevo.2012.00007.
11. Rauschecker J.P., Scott S.K. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nat Neurosci.* 2009;12:718–724. doi: 10.1038/nn.2331.
12. Sandars M., Cloutman L., Woollams A.M. Taking sides: an integrative review of the impact of laterality and polarity on efficacy of therapeutic transcranial direct current stimulation for anomia in chronic poststroke aphasia. *Neural Plast.* 2016;2016:8428256. doi: 10.1155/2016/8428256.
13. Garrod S., Pickering M.J. Dual-stream accounts bridge the gap between monkey audition and human language processing: comment on “Towards a Computational Comparative Neuroprimatology: Framing the Language-Ready Brain” by Michael Arbib. *Phys Life Rev.* 2016;16:69–70. doi: 10.1016/j.plrev.2016.01.008.
14. Sammler D., Grosbras M.H., Anwender A., Bestelmeyer P.E., Belin P. Dorsal and ventral pathways for prosody. *Curr Biol.* 2015;25:3079–3085. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.009.
15. Musso M., Weiller C., Horn A., Glauche V., Umarova R., Hennig J. et al. A single dual-stream framework for syntactic computations in music and language. *Neuroimage.* 2015;117:267–283. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.020.
16. Corballis M.C. What's left in language? Beyond the classical model. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1359:14–29. doi: 10.1111/nyas.12761.
17. Chang E.F., Raygor K.P., Berger M.S. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg.* 2015;122:250–261. doi: 10.3171/2014.10.JNS132647.
18. Tippett D.C., Niparko J.K., Hillis A.E. Aphasia: current concepts in theory and practice. *J Neurol Transl Neurosci.* 2014;2:1042.
19. Bezgin G., Rybacki K., van Opstal A.J., Bakker R., Shen K., Vakorin V.A. et al. Auditory-frontal axonal connectivity in the macaque cortex: quantitative assessment of processing streams. *Brain Lang.* 2014;135:73–84. doi: 10.1016/j.bandl.2014.05.006.
20. Berthier M.L., Froudust Walsh S., Dávila G., Nabrozidis A., Juárez Y. Ruiz de Mier R., Gutiérrez A. et al. Dissociated repetition deficits in aphasia can reflect flexible interactions between left dorsal and ventral streams and gender-dimorphic architecture of the right dorsal stream. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:873. doi: 10.3389/fnhum.2013.00873.
21. Cloutman L.L., Binney R.J., Morris D.M., Parker G.J., Lambon Ralph M.A. Using in vivo probabilistic tractography to reveal two segregated dorsal ‘language-cognitive’ pathways in the human brain. *Brain Lang.* 2013;127:230–240. doi: 10.1016/j.bandl.2013.06.005.
22. Nozari N., Dell G.S. How damaged brains repeat words: a computational approach. *Brain Lang.* 2013;126:327–337. doi: 10.1016/j.bandl.2013.07.005.
23. Dell G.S., Schwartz M.F., Nozari N., Faseyitan O., Branch Coslett H. Voxelbased lesion-parameter mapping: Identifying the neural correlates of a computational model of word production. *Cognition.* 2013;128:380–396. doi: 10.1016/j.cognition.2013.05.007.
24. Kümmerer D., Hartwigsen G., Kellmeyer P., Glauche V., Mader I., Klöppel S. et al. Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia. *Brain.* 2013;136(pt 2):619–629. doi: 10.1093/brain/aws354.
25. Hickok G. The functional neuroanatomy of language. *Phys Life Rev.* 2009;6:121–143. doi: 10.1016/j.plrev.2009.06.001.
26. Brunoni A.R., Nitsche M.A., Bolognini N., Bikson M., Wagner T., Merabet L. et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012;5:175–195. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002.
27. Primažin A., Scholtes N., Heim S., Huber W., Neuschäfer M., Binkofski F. et al. Determinants of concurrent motor and language recovery during intensive therapy in chronic stroke patients: four single-case studies. *Front Neurol.* 2015;6:215. doi: 10.3389/fneur.2015.00215.
28. Rodriguez A., McCabe M., Nocera J., Reilly J. Concurrent word generation and motor performance: further evidence for language–motor interaction. *PLoS ONE.* 2012;7:e37094. doi: 10.1371/journal.pone.0037094.
29. Ellis C., Urban S. Age and aphasia: a review of presence, type, recovery and clinical outcomes. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23:430–439. doi: 10.1080/10749357.2016.1150412.
30. Demeyere N., Riddoch M.J., Slavkova E.D., Jones K., Reckless I., Mathieson P. et al. Domain-specific versus generalized cognitive screening in acute stroke. *J Neurol.* 2016;263:306–315. doi: 10.1007/s00415-015-7964-4.
31. Jani M.P., Gore G.B. Occurrence of communication and swallowing problems in neurological disorders: analysis of forty patients. *NeuroRehabilitation.* 2014;35:719–727. doi: 10.3233/NRE-141165.
32. Berthier M.L. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging.* 2005;22:163–182. doi: 10.2165/00002512-200522020-00006.
33. Lee J., Fowler R., Rodney D., Cherney L., Small S.L. IMITATE: an intensive computer-based treatment for aphasia based on action observation and imitation. *Aphasiology.* 2010;24:449–465. doi: 10.1080/02687030802714157.

34. Jacquet-Andrieu A. The aphasic patient: vulnerability and/or exclusion. *Cult Med Psychiatry*. 2014;38:60–76. doi: 10.1007/s11013-014-9363-1.
35. Niemi J., Koivuselkä-Sallinen P., Sarajärvi L. Grammatical morphology in aphasia: a case of errata or reader misinterpretations? *Cortex*. 1988;24:579–588.
36. Visser-Meily A., Post M., van de Port I., Maas C., Forstberg-Wärleby G., Lindeman E. Psychosocial functioning of spouses of patients with stroke from initial inpatient rehabilitation to 3 years poststroke: course and relations with coping strategies. *Stroke*. 2009;40:1399–1404. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516682.
37. Quinn T.J., Paolucci S., Sunnerhagen K.S., Sivenius J., Walker M.F., Toni D. et al; European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European Stroke Organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *J Rehabil Med*. 2009;41:99–111. doi: 10.2340/16501977-0301.
38. Flowers H.L., Skoretz S.A., Silver F.L., Rochon E., Fang J., Flamand-Roze C. et al. Poststroke aphasia frequency, recovery, and outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97:2188–2201.e8. doi: 10.1016/j.apmr.2016.03.006.
39. Sarno M.T., Levita E. Recovery in treated aphasia in the first year poststroke. *Stroke*. 1979;10:663–670. doi: 10.1161/01.str.10.6.663.
40. Fridriksson J., Baker J.M., Moser D. Cortical mapping of naming errors in aphasia. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:2487–2498. doi: 10.1002/hbm.20683.
41. Charidimou A., Kasselimis D., Varkanitsa M., Selai C., Potagas C., Evdokimidis I. Why is it difficult to predict language impairment and outcome in patients with aphasia after stroke? *J Clin Neurol*. 2014;10:75–83. doi: 10.3988/jcn.2014.10.2.75.
42. Démonet J.F., Thierry G., Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev*. 2005;85:49–95. doi: 10.1152/physrev.00049.2003.
43. Nicholas M.L., Helm-Estabrooks N., Ward-Lonergan J., Morgan A.R. Evolution of severe aphasia in the first two years post onset. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74:830–836.
44. Demeurisse G., Demol O., Derouck M., de Beuckelaer R., Coekaerts M.J., Capon A. Quantitative study of the rate of recovery from aphasia due to ischemic stroke. *Stroke*. 1980;11:455–458. doi: 10.1161/01.str.11.5.455.
45. Nouwens F., Visch-Brink E.G., Van de Sandt-Koenderman M.M., Dippel D.W., Koudstaal P.J., de Lau L.M. Optimal timing of speech and language therapy for aphasia after stroke: more evidence needed. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:885–893. doi: 10.1586/14737175.2015.1058161.
46. Pulvermüller F., Berthier M.L. Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiology*. 2008;22:563–599. doi: 10.1080/02687030701612213.
47. Fiori V., Cipollari S., Di Paola M., Razzano C., Caltagirone C., Marangolo P. tDCS stimulation segregates words in the brain: evidence from aphasia. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:269. doi: 10.3389/fnhum.2013.00269.
48. Small S.L., Llano D.A. Biological approaches to aphasia treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:443–450. doi: 10.1007/s11910-009-0066-x.
49. Seitz R.J., Donnan G.A. Recovery potential after acute stroke. *Front Neurol*. 2015;6:238. doi: 10.3389/fneur.2015.00238.
50. Albert M.L., Sparks R.W., Helm N.A. Melodic intonation therapy for aphasia. *Arch Neurol*. 1973;29:130–131. doi: 10.1001/archneur.1973.00490260074018.
51. Pulvermüller F., Neininger B., Elbert T., Mohr B., Rockstroh B., Koebbel P. et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*. 2001;32:1621–1626. doi: 10.1161/01.str.32.7.1621.
52. Cherney L.R., Kaye R.C., van Vuuren S. Acquisition and maintenance of scripts in aphasia: a comparison of two cuing conditions. *Am J Speech Lang Pathol*. 2014;23:S343–S360. doi: 10.1044/2014\_AJSLP-13-0097.
53. Fridriksson J., Basilakos A., Hickok G., Bonilha L., Rorden C. Speech entrainment compensates for Broca's area damage. *Cortex*. 2015;69:68–75. doi: 10.1016/j.cortex.2015.04.013.
54. Carpenter J., Cherney L.R. Increasing aphasia treatment intensity in an acute inpatient rehabilitation program: a feasibility study. *Aphasiology*. 2016;30:542–565. doi: 10.1080/02687038.2015.1023695.
55. Babbitt E.M., Worrall L., Cherney L.R. Structure, processes, and retrospective outcomes from an intensive comprehensive aphasia program. *Am J Speech Lang Pathol*. 2015;24:S854–S863. doi: 10.1044/2015\_AJSLP-14-0164.
56. Stark B.C., Warburton E.A. Improved language in chronic aphasia after selfdelivered iPad speech therapy [published online ahead of print February 29, 2016]. *Neuropsychol Rehabil*. doi: 10.1080/09602011.2016.1146150.
57. Cherney L.R., van Vuuren S. Telerehabilitation, virtual therapists, and acquired neurologic speech and language disorders. *Semin Speech Lang*. 2012;33:243–257. doi: 10.1055/s-0032-1320044.
58. Schlaug G., Norton A., Marchina S., Zipse L., Wan C. From singing to speaking: facilitating recovery from nonfluent aphasia. *Future Neurology*. 2010;657–665. doi:10.2217/fnl.10.44.
59. Elsner B., Kugler J., Pohl M., Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities in patients after stroke. *Physiotherapy*. 2015;101:e359–e360. doi: 10.1016/j.physio.2015.03.573.
60. Cahana-Amity D., Albert M., Oveis A. Psycholinguistics of aphasia pharmacotherapy: asking the right questions. *Aphasiology*. 2013;28:133–154. doi: 10.1080/02687038.2013.818099.
61. Saur D., Lange R., Baumgaertner A., Schraknepper V., Willmes K., Rijntjes M. et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*. 2006;129(pt 6):1371–1384. doi: 10.1093/brain/awl090.
62. Geranmayeh F., Brownsett S.L., Wise R.J. Task-induced brain activity in aphasic stroke patients: what is driving recovery? *Brain*. 2014;137(pt 10):2632–2648. doi: 10.1093/brain/awu163.
63. Laska A.C., Kahan T., Hellblom A., Murray V., von Arbin M. A randomized controlled trial on very early speech and language therapy in acute stroke patients with aphasia. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011;1:66–74. doi: 10.1159/000329835.
64. Meinzer M., Beeson P.M., Cappa S., Crinion J., Kiran S., Saur D. et al; Neuroimaging in Aphasia Treatment Research Workshop. Neuroimaging in aphasia treatment research: consensus and practical guidelines for data analysis. *Neuroimage*. 2013;73:215–224. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.058.
65. Pascual-Leone A., Gates J.R., Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1991;41:697–702. doi: 10.1212/wnl.41.5.697.
66. Otal B., Dutta A., Foerster Á., Ripolles O., Kuceyeski A., Miranda P.C. et al. Opportunities for guided multichannel non-invasive transcranial current stimulation in poststroke rehabilitation. *Front Neurol*. 2016;7:21. doi: 10.3389/fneur.2016.00021.



67. Nitsche M.A., Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57:1899–1901. doi: 10.1212/wnl.57.10.1899.
68. Hesse S., Werner C., Schonhardt E.M., Bardeleben A., Jenrich W., Kirker S.G. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25:9–15.
69. Hoffman P., Crutch S. Knowing what and where: TMS evidence for the dual neural basis of geographical knowledge. *Cortex*. 2016;75:151–159. doi: 10.1016/j.cortex.2015.11.021.
70. Cipollari S., Veniero D., Razzano C., Caltagirone C., Koch G., Marangolo P. Combining TMS-EEG with transcranial direct current stimulation language treatment in aphasia. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:833–845. doi: 10.1586/14737175.2015.1049998.
71. Wirth M., Rahman R.A., Kuenecke J., Koenig T., Horn H., Sommer W. et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia*. 2011;49:3989–3998. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.015.
72. Shah P.P., Szaflarski J.P., Allendorfer J., Hamilton R.H. Induction of neuroplasticity and recovery in post-stroke aphasia by non-invasive brain stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:888. doi: 10.3389/fnhum.2013.00888.
73. Shah-Basak P.P., Wurzman R., Purcell J.B., Gervits F., Hamilton R. Fields or flows? A comparative metaanalysis of transcranial magnetic and direct current stimulation to treat post-stroke aphasia. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34:537–558. doi: 10.3233/RNN-150616.
74. Blumstein S.E., Amso D. Dynamic functional organization of language: insights from functional neuroimaging. *Perspect Psychol Sci*. 2013;8:44–48. doi: 10.1177/1745691612469021.
75. Harnish S., Meinzer M., Trinastic J., Page S. Language improves in chronic aphasia after motor therapy for upper extremity hemiparesis: a case series [abstract]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:E16.
76. Glover J.E., Mateer C.A., Yoell C., Speed S. The effectiveness of constraint induced movement therapy in two young children with hemiplegia. *Pediatr Rehabil*. 2002;5:125–131. doi: 10.1080/1363849021000039326.
77. van Nispen K., van de Sandt-Koenderman M., Mol L., Krahmer E. Pantomime production by people with aphasia: what are influencing factors? *J Speech Lang Hear Res*. 2016;59:745–758. doi: 10.1044/2015\_JSLHR-L-15-0166.
78. Roby-Brami A., Hermsdorfer J., Roy A., Jacobs S. A neuropsychological perspective on the link between language and praxis in modern humans. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2011;367:144–160. doi: 10.1098/rstb.2011.0122.
79. Hertrich I., Dietrich S., Ackermann H. The role of the supplementary motor area for speech and language processing. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:602–610. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.030.
80. Turkeltaub P.E., Swears M.K., D'Mello A.M., Stoodley C.J. Cerebellar tDCS as a novel treatment for aphasia? Evidence from behavioral and resting-state functional connectivity data in healthy adults. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34:491–505. doi: 10.3233/RNN-150633.
81. Bikson M., Grossman P., Thomas C., Zannou A.L., Jiang J., Adnan T. et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul*. 2016;9:641–661. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004.
82. Holland R., Crinion J. Can tDCS enhance treatment of aphasia after stroke? *Aphasiology*. 2012;26:1169–1191. doi: 10.1080/02687038.2011.616925.
83. 79a. Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U., Schlitterlau A., Liebetanz D., Lang N. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003;533(pt 1):293–301. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049916. Hauser M., Chomsky N., Fitch W.T. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science*. 2002;298:1569–1579. doi: 10.1126/science.298.5598.1569.
84. Preisig B.C., Eggenberger N., Zito G., Vanbellingen T., Schumacher R., Hopfner S. et al. Perception of co-speech gestures in aphasic patients: a visual exploration study during the observation of dyadic conversations. *Cortex*. 2015;64:157–168. doi: 10.1016/j.cortex.2014.10.013.
85. Lazar R.M., Minzer B., Antonello D., Festa J.R., Krakauer J.W., Marshall R.S. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke*. 2010;41:1485–1488. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577338.
86. Dipper L., Pritchard M., Morgan G., Cocks N. The language-gesture connection: evidence from aphasia. *Clin Linguist Phon*. 2015;29:748–763. doi: 10.3109/02699206.2015.1036462.
87. Conway C.M., Pisoni D.B. Neurocognitive basis of implicit learning of sequential structure and its relation to language processing. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1145:113–131. doi: 10.1196/annals.1416.009.
88. Ge J., Peng G., Lyu B., Wang Y., Yan Z., Zhendong N. et al. Cross-language differences in the brain network subserving intelligible speech. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:2972–2977. doi: 10.1073/pnas.1416000112.
89. Bick A.S., Goelman G., Frost R. Hebrew brain vs. English brain: language modulates the way it is processed. *J Cogn Neurosci*. 2011;23:2280–2290. doi: 10.1162/jocn.2010.21583.
90. Khachatryan E., Vanhoof G., Beyens H., Goeleven A., Thijs V., Van Hulle M.M. Language processing in bilingual aphasia: a new insight into the problem. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2016;7:180–196. doi: 10.1002/wcs.1384.