Brain & NeuroRehabilitation Vol. 3, No. 1, March, 2010

뇌졸중 후 실어증 환자의 근거중심 치료

경희대학교 의과대학 재활의학교실

유 승 돈

Evidence Based Therapies for Aphasia following Stroke

Seung Don Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kyung Hee University Postgraduate College of Medicine

Aphasia is defined as "the loss of ability to communicate orally, through signs, or in writing, or the inability to understand such communications; the loss of language usage ability." Aphasia is present in 21～38% of acute stroke patients and is associated with high morbidity, mortality and expenditure. The evidence based challenges was described that occurred when carrying out systematic reviews of language therapy for aphasia following stroke. Language therapy in treating aphasia is efficacious when provided intensely for the first 3 months. There is strong evidence that computer-based aphasia therapy results in improved language skills. Constraint induced language therapy can result in improved language function and everyday communication in chronic aphasics. Treatment with rTMS may be associated with improved naming performance in patients with non-fluent, chronic aphasia. But, further investigation is required. Several placebo-controlled trials suggest that piracetam is effective in recovery from aphasia when started soon after the stroke. Drugs acting on catecholamine systems (d-amphetamine) have shown varying degrees of efficacy when combined with language therapy. Data from single-case studies, case series and an open-label study suggest that donepezil may have beneficial effects on chronic poststroke aphasia. Preliminary evidence suggests that donepezil is well tolerated and its efficacy is maintained in the long term. Significant language and communication gains have been demonstrated following the use of memantine in conjunction with constraint-induced language therapy. **(Brain & NeuroRehabilitation 2010; 3: 27-33)**

Key Words: aphasia, evidence based therapy, stroke

서 론

실어증은 뇌손상에 의해 발생되는 언어의 이해와 생성의 후천적인 장애라고 할 수 있으며 Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)의 뇌졸중 후 재활 진료지침에서는 말이나 상징체계, 쓰기로 의사 소통하는 능력의 소실 또는 그러한 의사소통을 이해하는 능력의 소실, 즉 언어 사용 능력의 소실상태를 실어증이라고 정의하였다.

실어증은 뇌졸중 후 가장 심한 인지 장애의 한 형태로 최근의 최초 발병한 뇌경색 이후 실어증 환자는 10만명당 33～53명에서 발생한다고 보고 하였다.[1] 급성기 뇌졸중 환자에서는 21～38%[2]의 실어증 환자가 발생하며 그 가운데 전실어증(global aphasia)이 25～32%로 가장 흔하다.[3-5] 하지만 Godefroy 등에 의하면 Boston 분류체계로 정의하기 어려워 분류되지 않는 실어증이 약 25%나 된다고 한다.[4]

실어증 환자의 재활은 언어 평가를 통하여 환자를 분류하고 언어치료나 약물치료, 비약물 뇌자극 치료를 통하여 이루어진다. 언어치료는 크게 재구성(reorganization)과 보상(compensation)의 두 가지 이론적 배경을 가지고 실시되지만 실어증 환자로 진단된 개개의 환자에게 어떤 치료를 어떤 이론적 배경을 통하여 치료할 것인가에 대한 명확한 근거가 부족하다.[6] 기존의 언어치료에 대한 효과에 대한 한계는 약물치료, 뇌자극 치료를 포함한 다른 치료법에 대한 관심을 가져 오고 있으며 집중 언어 치료를 포함한 근거 중심의 언어치료가 중요하다고 할 수 있다.

본 종설에서는 실어증 환자의 언어재활치료, 약물치료, 및 뇌자극 치료에 대하여 현재까지 진행된 자료를 분석하여 뇌졸중 후 실어증 환자의 근거중심 치료의 효과에 대해서 주로 기술하고자 한다.

교신저자: 유승돈, 서울시 강동구 상일동 149
㉾ 134-727, 경희대학교 의과대학 재활의학교실
Tel: 02-440-6171, Fax: 02-440-7260
E-mail: kidlife@paran.com

본 론

1) 뇌졸중 후 언어치료

(1) 언어치료 개괄

Robey[7]는 55 논문의 메타분석 결과 급성기에 언어치료를 시작하는 경우 언어기능 회복이 치료 받지 않은 환자보다 두 배의 효과가 있다고 하였고 치료가 지연되어 만성기에 시작하는 경우 치료효과는 적으나 언어치료 시행하지 않는 군보다는 치료효과가 있다. 치료의 강도가 셀수록 치료 효과는 좋았으며 언어치료를 받을 수 있는 환자의 경우 최소한 주 2시간의 치료는 받아야 한다고 제안하였다.

Greener 등[8]의 Cochrane Systematic Review에서 뇌졸중 후 실어증 환자에 대한 12개의 연구 논문을 고찰 하였다. 하지만 1980년대와 90년대의 논문들로 매우 오래 되었고 평가 방법이나 질적인 측면에서 이의가 많아 언어치료의 무작위 대조군 연구 측면에서 확실히 효과가 있는지의 여부는 불분명하다고 결론 내렸다.

(2) 개인 언어치료

Evidence based review[9]에서 Physiotherapy Evidence Database (PEDro)를 이용하여 10개의 무작위 대조군 연구를 분석하였으며 이 가운데 8개가 훈련 받은 언어치료사에 의해 실시된 언어치료 여부를 고찰하였으며 4개의 논문에서 효과가 있었으며 4개의 논문에서는 효과가 없다고 하였다(Table 1).

Bhogal 등[10]은 치료의 강도에 관한 연구에서 평균 주당 11.2주 동안 주당 8.8시간 언어치료 하는 경우에는 치료효과가 있었지만 22.9주 동안 주당 2시간 치료하는 경우에는 언어치료의 효과가 없었다. 따라서 뇌졸중 후 실어증 환자의 언어치료에서 짧은 기간이라도 치료 강도를 높여 치료하는 것이 언어기능의 예후를 좋게 할 수 있다.

Bakheit 등[11]은 97명의 뇌졸중 환자에서 무작위로 주당 5회(1시간 언어치료)의 높은 강도군과 주당 2회(1시간 언어치료)하는 대조군을 선정하여 24주간 추적 관찰한 결과 두 군간 유의한 차이가 없었다.

뇌졸중 후 실어증 환자에서 언어치료의 효과는 아직 확실치 않으며 효과는 짧은 기간이라도 치료의 강도와 관련되어 있고 메타분석에서 급성기에 의미 있는 언어기능의 회복이 일어난다. 만성기에도 어느 정도의 언어 기능의 회복은 일어나며 언어장애가 심한 경우 좀더 강한 강도로 치료하는 것이 언어기능 회복의 효과적이다. 즉 실어증에 대한 언어치료는 첫 3개월에 강한 강도로 시행할 경우 언어 기능 회복에 통계적으로 효과적이라 할 수 있다.

(3) 집단 언어치료

Wertz 등[12]과 Elman 등[13]의 집단언어치료에 대한 무작위대조군 연구에서 사회 관계와 언어평가 결과는 개선되지만 의사소통 능력에서는 제한적으로 호전이 관찰된다고 하였다. 집단 언어치료는 개인치료와 비교하여 글쓰기의 호전이 적었다.

(4) 지역사회 기반 언어치료

Aftonomos 등[14]은 실어증의 언어치료의 효과에 관한 결론은 주로 연구하는 곳에서 나왔으나 실어증이 발견되고 치료되어야 할 곳은 바로 지역사회이다. 따라서 언어치료의 성공 여부는 제한이 따르는 실제 생활 터전에서 기능적 회복이 일어나는가에 달려 있다고도 볼 수 있다.

그러나 지역사회 기반 언어치료에 대한 자료가 거의 없으며 한 개의 무작위 대조군 연구가 있을 뿐이다. Worrall과 Yiu[15] 연구에서 레크리에이션 활동에 참여한 환자와 언어치료를 받은 군간의 차이가 없었다고 하였다. 지역사회 언어치료 프로그램은 실제 세계의 제한점과 한계를 고려하여 언어기능을 호전시킬 수 있도록 제공되어야 한다.

Table 1. Efficacy of Aphasia Therapy Following Stroke

Study	PEDro score	N	Intensity of therapy	Result
Lincoln et al. 1994	6	327	2, 1-hour sessions per week for 34 weeks	−
Wertz et al. 1986	6	121	8 to 10 hours a week for 12 weeks	+
Hartman 1987	6	60	2 times a week for 6 months	−
David et al. 1982	5	155	30 hours over 15 to 20 weeks	−
Shewan et al. 1984	5	100	3, 1-hour session a week for 1 year	+
Marshall et al. 1989	5	121	8 to 10 hours a week for 12 weeks	+
Prins et al. 1989	5	32	2 sessions a week for 5 months	−
Meikle et al. 1979	4	31	Minimum 3 and maximum 5 sessions/week for 45 minutes	−
Brindley et al. 1989	4	10	5 hours over 5 days a week for 12 weeks	+
Hinckley & Carr 2005	No score	13	25 hours/week vs. 4 hours/week	−
Bakheit et al. 2007	8	97	4 hrs/week vs. 2 hrs/week (over 12 weeks)	−

(5) 컴퓨터 기반 언어치료

1980년대에 처음으로 컴퓨터 기반 언어치료에 대한 연구가 시행된 이래 최근까지 연구가 진행되고 있다. 컴퓨터 기반 언어치료는 치료사의 시간과 자원이 한정되어 있으므로 치료의 강도를 증가시켜 집중 치료의 수단으로 하기 위해 개발되었다.[16,17] 그러나 그 효과에 대해서는 충분한 연구가 이루어지지 않았으나 9개의 연구 결과에서 치료효과가 있다고 보고하였다. 이중 3개의 연구에서 언어장애의 평가 결과에 대한 호전 뿐 아니라 기능적인 의사소통 능력도 호전되었다고 보고하였다.[14,18,19] 2개의 무작위대조군 연구 중 Katz & Wertz[17]은 1년 이상된 55명의 뇌경색 실어증 환자에서 1) 컴퓨터 읽기 치료 2) 컴퓨터 인지재활(비언어), 3) 대조군으로 나누어 주 3회, 26주 동안 실시한 결과 컴퓨터 읽기군에서 Western Aphasia Battery 점수가 다른 두 군과 유의한 차이가 있었으며 일반화 효과도 증명하였다. 다른 하나의 무작위대조군 연구로 Doesborgh 등[20]은 18명의 뇌졸중 후 실어증 환자를 대상으로 8명에게 Multicue 치료를 주당 2～3회, 2개월간 치료한 결과 이름명명 검사 결과는 의미 있게 호전되었으나 매일의 언어 의사소통으로의 일반화는 두 군간 차이가 없었다.

2009년의 최근 연구로 Fridriksson 등[21]은 10명의 만성 비유창성 실어증 환자에서 개인교습용 컴퓨터 기반 치료를 실시하였다. 치료는 그림 명명 치료로 청각 및 시각 자극군과 청각자극군으로 나누어 하루에 한 세션으로 주 5세션를 실시하였으며 적어도 15세션을 실시한 결과 청각 및 시각 자극군에서 치료 전과 비교하여 그림명명 검사에서 호전이 관찰되었으며 청각자극군에서는 호전이 관찰되지 않았다.

(6) 실어증에 대한 Constraint induced language therapy (CILT)

가) 이론적 배경: learned non-use: Constraint induced language therapy (CILT)는 상대적으로 최근의 실어증 치

Table 2. Constraint Induced Therapy for Aphasia

Study	Methods	Treatment schedule	Outcome
Maher et al., 2006 (CILT)	11 patients were assigned to receive either CILT or PACE (promoting aphasic communicative effectiveness) therapy. PACE participants were encouraged to communicate using any or all modalities available to them (gesturing, writing etc.) whereas CILT participants were restricting to verbal production only.	All participants 3-hr sessions 4 sessions/wk 2 wks; 24 hr	There was a higher incidence of severe apraxia of speech impairment in the PACE group. Both groups demonstrated significant change on the WAB AQ over the course of therapy (p=0.004). subjective analysis revealed qualitative differences in favor of the CILT group.
Meinzer et al., 2004 (CILT)	28 patients with chronic aphasia (＞12 months post onset following stroke) participated in intensive speech and language therapy. Training techniques included intense use of language together with restraint of non-verbal methods of communication.	All participants 3 hr/day for 10 days; 2 wks; 30 hr	Following training, performance increased on the Aachen Aphasia Test (AAT) ($p<0.0001$) and TokenTest ($p<0.0001$). 25/28 patients improved on at least one AAT subtest.
Meinzer et al., 2005 (CILT)	27 patients with chronic aphasia were assigned to receive either constraint induced therapy (CIAT, n=12) or constraint induced therapy "plus" (CIATplus, n=15).	All participants 3 hr/day for 10 days; 2 wks; 30 hr	Participants in both training groups demonstrated significant improvements on the AAT and all subtests ($p<0.0001$ & $p<0.001$ respectively) Communication effectiveness, assessed by patient relatives, was significantly improved for both groups. Relatives of patients in the CIATplus group reported further improvements at the 6-month follow-up.
Pulvermuller et al., 2001 (CILT and Intensity), RCT	17 patients with language impairment due to a single stroke affecting the left middle cerebral artery with no severe perceptual or cognitive deficits were randomized to either treatment or control groups.	CIAT group 3 hr/day for 10 days; 2 wks Conventional treatment session length 3～5 wks	Patients in the CI group demonstrated significant improvement on 3 of the 4 components of Aachen Aphasia Test scores while patients in the control group did not demonstrated significant improvement. Patients in the CI group had significantly higher Communicative Activity Log scores of communication of everyday life compared to patients in the control group.

료로 실시되는 것으로 2가지의 주요 원칙이 있다.[22] 비언어적인 몸짓, 그림, 쓰기 등을 자제하고 말의 적극적인 사용(forced use of verbal language)을 하도록 하는 것과 하루에 3~4시간, 2주 동안 치료하는 등의 집중 치료하는 것(massed practice)을 주요 원칙으로 하며 뇌회복의 가소성의 원리에 근거를 두고 있다. 따라서 CILT의 치료효과 판정을 할 때 뇌가소성에 영향을 미치는 치료 강도가 중요한 인자가 된다.

나) Systemic review (Table 2): 하나의 17명을 대상으로 한 무작위대조군 연구에서 CILT는 언어장애와 기능 수준에서 의미 있는 호전이 있었다.[23] 최근의 무작위대조군 연구는 아니지만 3개의 연구에서도 CILT 후 언어기능의 호전이 있으며 대화소통의 기능도 좋아지고 6개월 이상 효과가 지속되기도 하였다.[24] 하지만 더 많은 수의 연구가 필요하다.

다) 최근 연구: Szaflarski 등[25]은 뇌경색 이후 발생한 만성 뇌졸중 환자에서 CILT가 언어 회복을 자극 하였다고 보고하였다. 중등도에서 심한 실어증 환자에서 하루에 3~4시간, 5일 연속 실시한 결과 언어 이해력과 언어소통 능력이 31%에서 95%로 호전되었고 story retell task에서도 57%에서 75%로 호전이 관찰되었다.

Meinzer 등[26]은 만성 뇌졸중 후 실어증 환자에서 하루에 3시간 10일간 CILT를 실시한 후 환자의 뇌병변 주변의 영역에서 MEG delta dipole density (DDD)의 감소를 관찰하였으며 이는 뇌의 가소성이 증가한 것임을 시사한다(Fig. 1).

2) 약물치료

Cochrane review와 systematic review에서 약물치료는 실어증 환자의 언어 기능을 회복시킬 수 있으나 언어치료와 같이 시행하였을 때 효과가 있는 경우가 많으며 언어치료보다 더 효과적인지는 알 수 없으며 약물 상호간에도 어느 것이 더 효과적인지 알 수 없다.

(1) GABA계에 작용하는 약물: Piracetam

Piracetam은 인지, 언어 및 기억력과 관련하여 중요한 역할을 하며 신경보호작용과 항혈전작용이 있는 GABA계에 작용하는 뇌보조제(nootropic)이다. 글루타민계와 콜린계에 작용하여 학습과 기억력에 관여하며 뇌경색의 허혈성 경계영역(ischemic penumbra)에 대사를 정상화 시키는 신경보호작용을 한다.[27] 이러한 뇌보호작용이 실어증의 회복과 관련된 인지장애의 회복을 도와주며 여러 개의 무작위대조군 연구 논문이 이를 뒷받침 해 주고 있다.

Piracetam에 대한 4개의 무작위대조군 연구에서 하루 4.8 g, 6~12주간 치료한 결과 실어증 회복에 의미 있는 호전이 있었다. 최근의 전향적인, 무작위, 이중맹검, placebo control 연구에서 언어치료와 piracetam을 함께 투여하였을 때 실어증 회복이 되었다.[27]

(2) Catecholamine계에 작용하는 약물: d-amphetamine

Dexamphetamine은 노르아드레날린, 도파민, 세로토닌의 시냅스전 분비를 촉진하며 재흡수를 억제하여 뇌경색으로부터 멀리 있는 뇌영역의 신경 전달을 촉진시킨다. 또한 장기적 활성화(long term potentiation)과 언어의 가소성을 자극함으로써 기억력의 저장 기능을 촉진하며 뇌졸중 후 운동기능과 언어기능의 회복에도 기여한다. 전향적인 이중맹검, placebo control 연구에서 21명의 실어증 환자에게 10 mg의 dextroamphetamine을 10 세션으로 투여하고 1시간의 언어치료를 시행한 결과 약물 치료군에서 의미 있게 언어기능이 개선되었으며 6개월까지 약효가 지속되었다.[28]

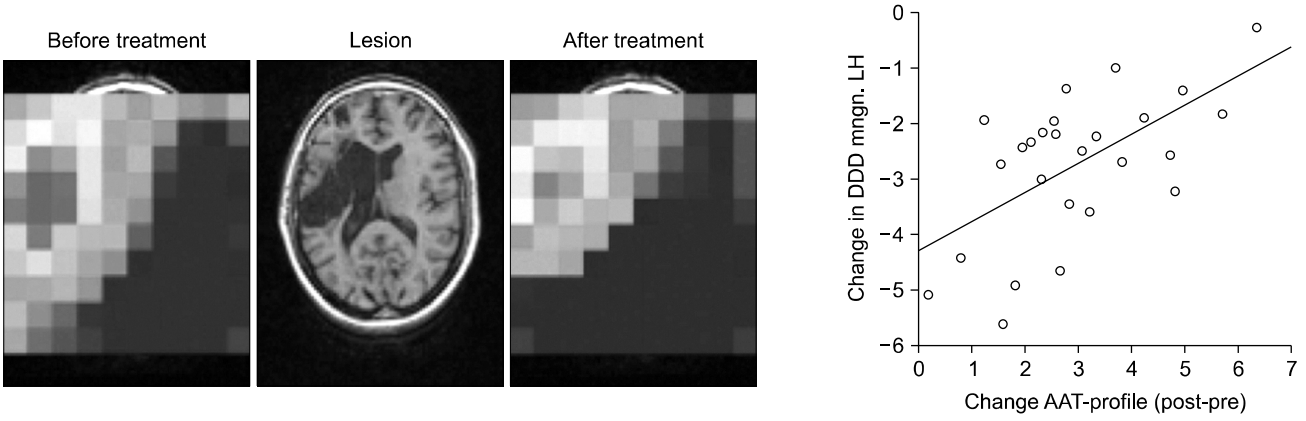

Fig. 1. Decrease of MEG delta dipole density (DDD) in perilesional areas in a representative patient before (left panel) and after (right panel) intensive language training. The center panel shows the lesion (MRI).

(3) Acetcholine계에 작용하는 약물: Donepezil

Donepezil은 selective acetylcholinesterase inhibitor로서 경도와 중등도의 치매 환자에서 인지 기능을 안정화 시키는데 사용하는 약물이다. Berthier 등[29]은 11명의 만성 실어증 환자에서 20주간 open label, pilot study 실시하였는데 환자에게 donepezil은 4주간 하루 5 mg을 투여하고 4주간 약을 끊은 뒤 다시 12주간 하루 10 mg의 약물을 투여한 결과 4주, 16주에 웨스턴 실어증 검사의 실어증 점수가 의미 있게 증가하였다. 20주에는 16주와 비교하여 감소하였다.

Berthier 등[30]의 2006년 후속 연구에서 26명의 환자를 대상으로 무작위, placebo control 연구를 실시하였다. 환자들은 5 mg 4주, 10 mg 12주 투여 후 4주간 약을 끊는 기간을 두었으며 16주 후 평가하였다. 웨스턴 실어증 점수는 약물치료군에서 16주에 의미 있는 증가가 있었으며 약물투여 후 4주간 끊은 뒤에는 언어소통 검사결과가 감소하였다.

(4) NMDA 수용체 길항작용: Memantine

Memantine은 NMDA 수용체 길항작용을 하는 약물로 알쯔하이머 치매 환자와 혈관성 치매 환자에서 사용해 왔다. 2009년 Berthier 등[31]은 28명의 뇌졸중 후 만성 실어증 환자에서 무작위, 이중맹검, placebo control 방법으로 memantine 10 mg을 하루에 2회 16주간 약물만 투여 하였고 memantine과 언어치료(CILT)를 16주에서 18주에 실시하였으며 18주부터 20주까지는 다시 약물만 투여하였고 20주에 4주간 약물을 끊고 추적 관찰하였다. 약물만 투여한 16주까지는 placebo군과 비교하여 언어기능이 의미 있게 증가하였고 약물과 언어치료를 동시에 시행한 기간에 가장 언어기능이 호전되었으나 약물을 끊은 경우 약물과 관련된 언어기능의 호전의 감소가 관찰되었다. 하지만 placebo군과 비교하여 의미 있게 증가되어 있었다.

3) 비약물 뇌자극치료(rTMS, tDC)

(1) 반복 경두개 자기자극 치료(rTMS)

뇌졸중 후 비유창성 실어증 환자에서 기능적 뇌자기공명영상 연구 결과 우측 Broca 해당 부위의 활성화가 관찰되었고 언어 회복에 우측 전두엽의 활성이 중요하다고 알려져 왔다.[32] 다만 maladaptation의 결과로 활성화가 관찰될 수도 있다. 최근의 비유창성 실어증에 대한 rTMS 연구는 우측 브로카 해당 부위의 흥분성을 억제하는 저빈도 rTMS를 적용하여 명명 기능(naming function)을 호전시키는 것이 대부분이다. 대개의 논문은 비유창성 만성 실어증 환자를 대상으로 한 예비 연구이며 향후 무작위대조군 연구 등이 필요하다.

Martin 등[33,34]은 뇌졸중 후 만성 비유창성 실어증 환자에서 1 Hz 10분, 600회, 운동 역치의 90%로 그림명명 검사에서 활성화가 가장 뚜렷한 부위에 rTMS를 적용하였고 이어 CILT (2주간, 20분, 주당 5일)를 실시하여 그림 명명의 호전을 관찰하였다.

Naeser 등[35]은 뇌졸중 발병 후 5년에서 11년된 4명의 비유창성 실어증 환자에서 자기공명 영상 결과 우측의 브로카 해당 부위의 활성화 영역을 Maladaptive로 가정하여 저빈도 1 Hz, 20분, 주 5일 2주간(10회) rTMS를 실시하였다. 환자는 보스톤 명명검사를 뇌자극전, 뇌자극 후 2주, 2개월, 8개월에 실시한 결과 뇌자극 후 2개월에 그림명명 검사의 호전이 있었으며 뇌자극 후 8개월에도 3명의 환자에서 치료효과가 지속되었다.

(2) Direct current

반복경두개 자기자극치료처럼 경두개직류자극치료는 뇌의 흥분성의 변화를 야기시키며 전류의 극성에 따라 흥분성을 증가(anodal tDCS)시키거나 감소(cathodal tDCS)시킨다.[36] 건강한 19명의 성인을 대상으로 좌측 실비안 영역 후방부(Wernicke 영역)에 20분간, anodal, cathodal, sham tDCS (20 min, 1 mA)를 시행한 결과 anodal tDCS에서 단어 습득 능력이 더 빨랐으며 이는 이 치료법이 언어재활에 사용될 수 있으리라는 것을 시사한다. Monti[37]는 8명의 만성 비유창성 실어증 환자에서 좌측 브로카 영역에 anodal 또는 cathodal tDCS 그리고 sham 자극을 시행하였고 후두 뇌피질에도 같은 프로토콜로 자극을 시행하였다. 그 결과 anodal tDCS와 sham tDCS는 어떠한 변화도 없었으며 cathodal tDCS에서 그림명명검사의 정확성에서 의미 있는 호전이 관찰되었다. 향후 추가 연구가 필요하다.

결 론

뇌졸중 후 실어증은 의사소통, 인지 기능, 삶의 질 및 사회 복귀를 저해하는 요인이다. 지난 수년간 신경생리, 뇌영상기법의 발달 및 신경인지의 발달로 실어증의 치료에 대한 근거 중심의 연구가 가능하게 되었다. 조기에 강도 높게 언어치료를 실시하고 지역사회와 컴퓨터 기반 치료를 포함하여 약물치료를 적절하게 사용하였을 때 근거중심의 가장 합당한 효과적인 언어재활치료라 할 수 있다. 뇌자극 치료와 같은 다각적인 치료의 시도는 더 많은 연구가 필요하다.

실어증에 대한 약물치료의 효과 판정에 있어서 환자의 실어증 정도에 대한 평가뿐 아니라 기능적 의사소통, 일상생활 동작에도 긍정적인 효과를 가져오는 지에 대한 연구

가 진행 되어야 하며 약물 상호 간의 비교, 무작위대조군 연구가 필요하다.

대개의 연구가 만성 실어증, 비유창성, 경증 또는 중등도 환자를 대상으로 하였으며 향후 아급성기, 중증의 실어증 환자를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1) Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*. 2006;37:1379-1384
2) Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22:163-182
3) Laska AC, Hellblom A, Murray V, Kahan T, Von Arbin M. Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *J Intern Med*. 2001;249:413-422
4) Godefroy O, Dubois C, Debachy B, Leclerc M, Kreisler A. Vascular aphasias: main characteristics of patients hospitalized in acute stroke units. *Stroke*. 2002;33:702-705
5) Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:35-43
6) Methe M, Huber W, Paradis M. In: Paradis M, ed. *Foundation of Aphasia Rehabilitation*. Oxford: Pergamon Press; 1993
7) Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res*. 1998;41:172-187
8) Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke (Chochrane Review). *Cochrance Database Syst Rev*. 2001
9) Salter K, Teasell R, Bhogal S, Zettler L, Foley N. The Evidence-based review of stroke rehabilitation reviews current practices in stroke rehabilitation. *Aphasia*. 2009;14: 1-55
10) Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*. 2003;34:987-993
11) Bakheit AM, Shaw S, Barrett L, Wood J, Carrington S, Griffiths S, Searle K, Koutsi F. A prospective, randomized, parallel group, controlled study of the effect of intensity of speech and language therapy on early recovery from poststroke aphasia. *Clin Rehabil*. 2007;21:885-894
12) Wertz RT, Collins MJ, Weiss D, Kurtzke JF, Friden T, Brookshire RH, Pierce J, Holtzapple P, Hubbard DJ, Porch BE, West JA, Davis L, Matovitch V, Morley GK, Resurreccion E. Veterans Administration cooperative study on aphasia: a comparison of individual and group treatment. *J Speech Hear Res*. 1981;24:580-594
13) Elman RJ, Olgar J, Elman SH. Aphasia: awareness, advocacy, and activism. *Aphasiology*. 2000;14:455-459
14) Aftonomos LB, Appelbaum JS, Steele RD. Improving outcomes for persons with aphasia in advanced community-based treatment programs. *Stroke*. 1999;30:1370-1379
15) Worrall L, Yiu E. Effectiveness of functional communication therapy by volunteers for people with aphasia following stroke. *Aphasiology*. 2000;14:911-924
16) Wallesch CW, Johannsen-Horbach H. Computers in aphasia therapy: Effects and side effects. *Aphasiology*. 2004;18:223-228
17) Katz RC, Wertz RT. The efficacy of computerprovided reading treatment for chronic aphasic adults. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 1997;40:493-507
18) Petheram B. Exploring the home-based use of microcomputers in aphasia therapy. *Aphasiology*. 1996;10:267-282
19) Manheim LM, Halper AS, Cherney L. Patient reported changes in communication after computer-based script training for aphasia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:623-627
20) Doesborgh SJC, van de Sandt-Koenderman MWE, Dippel DW, van Harskamp F, Koustall PJ, Visch-Brink EG. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke. A randomized controlled trial. *Stroke*. 2004;35:141-146
21) Fridriksson J, Baker JM, Whiteside J, Eoute D Jr, Moser D, Vesselinov R, Rorden C. Treating visual speech perception to improve speech production in nonfluent aphasia. *Stroke*. 2009;40:853-858
22) Cherney LR, Halper AS. Novel technology for treating individuals with aphasia and concomitant cognitive deficits. *Top Stroke Rehabil*. 2008;15:542-554
23) Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E. Constraintinduced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*. 2001;32:1621-1626
24) Meinzer M, Djundja D, Barthel G, Elbert T, Rockstroh B. Long-term stability of improved language functions in chronic aphasia after constraint-induced aphasia therapy. *Stroke*. 2005;36:1462-1466
25) Szaflarski JP, Ball A, Grether S, Al-Fwaress F, Griffith NM, Neils-Strunjas J, Newmeyer A, Reichhardt R. Constraint-induced aphasia therapy stimulates language recovery in patients with chronic aphasia after ischemic stroke. *Med Sci Monit*. 2008;14:243-250
26) Meinzer M. Extending the Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) approach to cognitive functions: Constraint-Induced Aphasia Therapy (CIAT) of chronic aphasia. *Neuro-Rehabilitation*. 2007;22:311-318
27) Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of post-stroke aphasic patients. *Stroke*. 2000;31:2112-2116
28) Walker-Batson D, Curtis S, Natarajan R, Ford J, Dronkers N, Sameron E, Lai J, Unwin D. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke*. 2001;32:2093-2098
29) Berthier ML, Hinojosa J, Martin MC, Fernandez I. Open-label study of donepezil in chronic poststroke aphasia. *Neurology*. 2003;60:1218-1219
30) Berthier ML, Green C, Higueras C, Fernandez I, Hinojosa J, Martin MC. A randomized, placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia. *Neurology*. 2006;67:1687-1689
31) Berthier ML, Green C, Lara JP, Higueras C, Barbancho MA, Davila G, Pulvermuller F. Memantine and constraint-induced

aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann Neurol*. 2009;65:577-585
32) Martin PI, Naeser MA, Theoret H, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang*. 2004;25:181-191
33) 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
34) Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH, Pascual-Leone A. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:451-458
35) 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
36) Floel A, Rosser N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cognitive Neurosci*. 2008;20:1415-1422
37) Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:451-453