



FACULDADE ODONTOLOGIA  
CURSO DE FONOAUDIOLOGIA

MARCIÉLE GHISI

**CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS COGNITIVOS E DISFAGIA EM  
PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

Porto Alegre

2016

MARCIÉLE GHISI

**CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS COGNITIVOS E DISFAGIA EM  
PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de bacharel em Fonoaudiologia.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maira Rozenfeld Olchik

Porto Alegre

2016

CIP - Catalogação na Publicação

GHSI, MARCIÉLE

CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS COGNITIVOS E DISFAGIA  
EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA /  
MARCIÉLE GHSI. -- 2016.

34 f.

Orientador: MAIRA ROZENFELD OLCHIK.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Odontologia, Curso de Fonoaudiologia, Porto  
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Disfagia. 2. Cognição. 3. Esclerose Lateral  
Amiotrófica. I. ROZENFELD OLCHIK, MAIRA, orient. II.  
Título.

MARCIÉLE GHISI

**CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS COGNITIVOS E DISFAGIA EM  
PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado e aprovado para obtenção do título em Bacharel em Fonoaudiologia no Curso de Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 29 de Novembro de 2016.

Prof. Dr. Roberta Alvarenga Reis  
Coordenador da COMGRAD Fonoaudiologia

Banca Examinadora

---

Maira Rozenfeld Olchik - Fonoaudióloga  
Orientador - UFRGS

---

Annelise Ayres - Fonoaudióloga  
Examinador - UFCSPA

---

Pablo Brea Winckler - Neurologista  
Examinador – HCPA

Dedico esse trabalho à minha mãe Marcia, por todo tempo, amor e companheirismo dedicado à mim. Dedico também a todos os pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica, especialmente os que fizeram parte deste trabalho. Obrigada.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado a oportunidade de chegar até aqui com tantas pessoas especiais ao meu lado.

Agradeço a minha mãe Marcia, inspiração da minha vida, a qual eu tenho como referência. Obrigada por todos os ensinamentos e por ter batalhado tanto por nós. Obrigada por ter me apoiado incondicionalmente e, apesar de ficar com o coração aflito quando resolvi sair de casa para estudar, me deixou livre e me deu a certeza do abraço apertado em cada retorno, isso me deu mais força para buscar meus ideais. As minhas conquistas sempre vão ser reflexo da tua dedicação à mim.

Agradeço à minha orientadora Maira, minha admiração, respeito e gratidão por ter me acolhido há quatro anos e me ensinado a ser Fonoaudióloga. Obrigada por me inspirar por todo esse tempo, por me acalmar nos momentos difíceis, a me defender quando necessário, pela tua entrega a docência, a pesquisa/extensão, mas principalmente por me ensinar a amar a fonoaudiologia. Obrigada!

Obrigada a todos os pacientes que se dispuseram a participar deste projeto, e que me proporcionaram momentos incríveis de aprendizagem e superação.

Obrigada as minhas amigas Djúlia, Débora, Samara B., Aline, Karine, Samara C., Karina, Ana Caroline, Ana Claudia e Karin pela amizade de sempre, por me incentivarem a seguir em frente e por receberem sempre com o mesmo abraço depois de tanto tempo. A amizade de cada uma de vocês é muito importante pra mim.

Obrigada às minhas amigas, colegas, companheiras do dia-a-dia, irmãs de coração: Ana Oliveira, Ana Souza, Brenda, Marina, Taís, Amanda F., Amanda B., Daiane, por todo tempo dedicado a mim, por todas as conversas, abraços, noites de estudos e troca de experiências, mas principalmente pela amizade de vocês. Obrigada por todos os momentos que passamos juntas, por estarmos encerrando um ciclo tão importante da nossa vida de uma forma tão linda. Todas as lágrimas de felicidade que derramamos mostram que tudo valeu a pena e que a amizade permanecerá independente do rumo que cada uma seguir. Vocês, por muito tempo foram o amparo que precisei, foram a minha segunda família. Sentirei saudade!

Às minhas amigas que estiveram comigo desde o início desse percurso, compartilhando cada momento. Gabriela, Renata, Camila, Déborah e Rayane, Obrigada!

À minha turma, que nesses cinco anos permaneceu unida, criando laços que levaremos para toda a vida. Obrigada por me ensinarem tanto. Vocês são maravilhosos!

Obrigada a todos os professores e preceptores, pela dedicação, pelos ensinamentos e por todos os momentos compartilhados, especialmente a Adriane, Erissandra, Roberta e Karina, vocês foram fundamentais na minha formação.

Por fim, obrigada a todos que estiveram comigo neste percurso e que me ajudaram a chegar neste momento.

“Um dos maiores prazeres concedido ao  
homem sobre a Terra é o de reencontrar  
corações que simpatizam com o seu.”

(Autor Desconhecido)



## **Sumário**

RESUMO.....	10
ABSTRACT .....	11
INTRODUÇÃO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
MÉTODOS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
RESULTADOS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
DISCUSSÃO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
CONCLUSÃO.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
REFERÊNCIAS.....	15
FIGURA1.....	20
TABELA 1.....	21
TABELAS 2 e 3.....	22
ANEXOS .....	23
Anexo 1 – Intrução para autores - revista .....	23

## RESUMO

**Introdução:** As alterações cognitivas já são identificadas em 30-50% da população com ELA. A disfagia, por sua vez, é um sintoma muito presente, sendo inclusive um dos principais sintomas quando há envolvimento bulbar. Essas alterações podem trazer implicações clínicas importantes com o avanço da doença. **Objetivo:** correlacionar os aspectos cognitivos e a disfagia em pacientes acometidos pela ELA. **Métodos:** Estudo transversal, observacional e descritivo. Foram incluídos indivíduos com diagnóstico de ELA e que concordaram em assinar o TCLE. Foram excluídos indivíduos que realizaram terapia fonoaudiológica para disfagia previamente, apresentaram ausência de linguagem oral que impossibilitasse a realização dos testes cognitivos, estar sem alimentação por Via Oral e desistência antes de completar todas as etapas. Foram realizadas avaliações da cognição e da disfagia. **Resultados:** A amostra inicial foi composta por 86 participantes, onde 69 entraram nos critérios de exclusão. Foram avaliados 17 pacientes, com idade média de 49,8 ( $\pm 11,3$ ) e escolaridade de 7,1 ( $\pm 2,8$ ). O tempo de doença foi analisado em meses, tendo uma mediana 24 (P25=10;-P75=72) meses. Nesta amostra, 70,6% são do gênero masculino. 47,1% dos indivíduos apresentaram disfagia, a mesma correlacionou-se com a cognição nos testes FAB ( $p=0,019$ ), Teste de Trilhas A ( $p=0,006$ ) e BDI ( $p=0,015$ ). **Conclusão:** Nesta amostra, as funções executivas e depressão impactaram na disfagia em indivíduos com ELA.

Palavras-Chaves: Cognição; Disfagia; Esclerose Lateral Amiotrófica

## ABSTRACT

**Introduction:** Cognitive alterations are already identified in 30-50% of the population with ALS. Dysphagia, on the other hand, is a very present symptom, being even one of the main symptoms when there is bulbar involvement. These changes may have important clinical implications as the disease progresses. **Objective:** to correlate the cognitive aspects and dysphagia in patients affected by ALS. **Methods:** Cross-sectional, observational and descriptive study. Individuals with a diagnosis of ALS were included who agreed to sign the ICF. We excluded individuals who underwent therapy for dysphagia previously, had no oral language that would make it impossible to perform the cognitive tests, be without oral feeding and withdrawal before completing all the steps. Evaluations of cognition and dysphagia were performed. **Results:** The initial sample consisted of 86 participants, where 69 entered the exclusion criteria. Seventeen patients were evaluated, with a mean age of 49.8 ( $\pm$  11.3) and schooling of 7.1 ( $\pm$  2.8). Disease time was analyzed in months, with a median 24 (P25 = 10; P75 = 72) months. In this sample, 70.6% were male. 47.1% of the individuals presented dysphagia, the same correlated with cognition in the FAB tests ( $p = 0.019$ ), Trail Making Test A ( $p = 0.006$ ) and BDI ( $p = 0, 015$ ). **Conclusion:** In this sample, executive functions and depression had an impact on dysphagia in individuals with ALS.

Keywords: Cognition; Dysphagia, Amyotrophic Lateral Sclerosis

## CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS COGNITIVOS E DISFAGIA EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

### INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é pertencente ao grupo das doenças do neurônio motor, caracterizada pela progressiva degeneração dos neurônios motor superior (NMS) e inferior (NMI), geralmente associada ao envolvimento bulbar e do trato piramidal<sup>[1-3]</sup>. O comprometimento desses neurônios resultam em diversos sintomas que podem levar a dificuldades respiratórias, disfagia, déficits físicos e cognitivos<sup>[4-6]</sup>.

Um dos sintomas mais graves enfrentados por pacientes com doenças neurodegenerativas, especialmente a ELA, é a disfagia orofaríngea<sup>[6,7]</sup>. A disfagia é uma desordem da deglutição que altera o processo de transporte do alimento com segurança e eficiência, da boca através da faringe até o esôfago<sup>[8,9]</sup>. A disfagia pode levar à pneumonia por aspiração, desnutrição e desidratação, o que impacta consideravelmente na piora da qualidade de vida desses pacientes<sup>[10-12]</sup>.

A disfagia além das questões musculares, também envolve aspectos cognitivos<sup>[9,10]</sup>. Embora até o momento não tenha sido encontrado estudos com ELA, essa questão já é bem descrita na literatura em outras doenças neurodegenerativas<sup>[13-15]</sup>.

Embora os déficits físicos sejam mais notáveis na ELA, os déficits cognitivos são igualmente importante. As alterações cognitivas podem afetar de 35-50% dos pacientes com ELA, que por sua vez conduz um amplo espectro de deficiências funcionais e comportamentais, influenciando diretamente na capacidade de planejamento e tomada de decisões do paciente. Na literatura mais recente, a ELA é reconhecida como uma doença multissistêmica que pode ser associada com vários graus de disfunções cognitivas e comportamentais<sup>[3,16-18]</sup>.

Novas pesquisas trazem à tona a possibilidade de que o processo de planejamento está alterado nessa patologia, sendo assim, discute-se a possibilidade dessa alteração estar interferindo no processo alimentar, portanto, o objetivo desse estudo é correlacionar os aspectos cognitivos e a disfagia em pacientes acometidos pela ELA.

## MÉTODOS

### Casuística

Estudo transversal, observacional e descritivo. A amostra foi constituída por indivíduos atendidos em um Hospital referência da cidade de Porto Alegre, Brasil. Os critérios de inclusão foram: possuir diagnóstico médico de ELA e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão são: ter realizado terapia fonoaudiológica para disfagia previamente, apresentar ausência de linguagem oral que impossibilite a realização dos testes cognitivos, estar sem alimentação por Via Oral e desistência antes de completar todas as etapas.

Inicialmente foi realizada uma busca para identificar os indivíduos com diagnóstico de ELA. Na figura 1 podemos ver a amostra inicial e o n final, atendendo os critérios de inclusão e exclusão.

O projeto desta pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob o número 150037.

### Procedimentos

A coleta foi realizada em um encontro com duração de 90 minutos. No momento inicial da coleta foram obtidos os dados médicos e sociodemográficos. Foram realizadas três etapas, a saber: anamnese, avaliação cognitiva e a avaliação clínica da disfagia.

Para avaliar os aspectos cognitivos foram utilizados os seguintes instrumentos: Mini Exame do Estado Mental (MEEM)<sup>[19]</sup>, Fluência Verbal Semântica (FAS)<sup>[20]</sup>, Fluência verbal categórico – animais<sup>[21]</sup>, Montreal Cognitive Assesment (MoCA)<sup>[22]</sup>, Frontal Assesment Battery (FAB)<sup>[23]</sup>, Teste de Trilhas A e B<sup>[24]</sup>, Beck Depression Inventory (BDI)<sup>[25]</sup>, Escala de fragilidade Edmonton (FRAIL)<sup>[26]</sup>. A escolha dos teste visou avaliar de maneira global e ampla as diversas funções cognitivas. A classificação de normalidade foi feita por idade e/ou escolaridade de acordo com cada teste cognitivo. Foram utilizadas as versões validadas e traduzidas para o português brasileiro.

A disfagia foi avaliada através da avaliação clínica, sendo utilizado o protocolo *Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet*– NDPCS desenvolvido por Logemann et al (1999) validado para o português brasileiro por Magalhaes (2013). A avaliação foi realizada com três consistencias, sendo elas: Sólido: uma bolacha água e sal, pastoso:

um iogurte 50g e líquido: um copo de 200ml de água, todos os indivíduos avaliados receberam o mesmo tipo de alimento e na mesma quantidade. Após a avaliação o paciente foi classificado com ou sem disfagia, de acordo com os sinais e sintomas apresentados durante a o processo. Todos os alimentos foram ofertados em livre demanda, sem interferência do avaliador no momento da alimentação. Para avaliar a autopercepção do paciente com relação a disfagia, foi utilizado Eating Assessment Tool (EAT-10) desenvolvido por Belafsky et al (2008), validado no Brasil por Gonçalves et al (2013). Considerou-se com risco para disfagia, indivíduos que tiveram acima de três pontos. Após as avaliações foi realizado o Functional Oral Intake Scale (FOIS), desenvolvido por por Crary et al. (2005).

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias, o teste *t-student* foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi utilizado. Para avaliar a associação entre as variáveis contínuas e ordinais, os testes de correlação de Pearson ou Spearman foram utilizados, respectivamente. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

## RESULTADOS

Foram incluídas nessa amostra 17 pacientes, com idade média de 49,8 ( $\pm 11,3$ ) e escolaridade de 7,1 ( $\pm 2,8$ ). O tempo de doença foi analisado em meses, tendo uma mediana de 24 (P25=10;P75=72) meses. Nesta amostra, 70,6% são do gênero masculino.

Na tabela 1 observa-se o desempenho e classificação de normal e alterado dos indivíduos nas avaliações cognitivas, BDI e FRAIL.

Na tabela 2 são apresentados resultados da avaliação clínica da disfagia. Com relação a auto percepção apenas 23,4% apresentam o ponto de corte para risco de disfagia, enquanto o resultado da avaliação clínica mostrou números mais elevados de disfagia (47,1%). O FOIS variou de 5 (via oral total com múltiplas consistências, porém com necessidade de preparo especial ou compensações) a 7 (via oral total sem restrições).

A tabela 3 estão descritas as correlações dos aspectos cognitivos com a disfagia. Dentre os testes realizados, os de Funções Executivas (FE's) correlacionaram-se significativamente com a disfagia: FAB ( $p=0,019$ ) e o Teste de Trilhas A ( $p=0,006$ ). O BDI também mostrou-se significativo quando correlacionado a disfagia ( $p=0,015$ ).

O BDI também correlacionou-se com o EAT-10 ( $r_s = 0,596$ ;  $p=0,012$ ) e FOIS ( $r_s = -0,610$ ;  $p=0,009$ ). A FRAIL teve associação com com o FOIS ( $r_s = -0,592$ ;  $p=0,012$ ).

A escolaridade correlacionou-se com o MEEM ( $p=0,021 - r=0,553$ ), FAS animais ( $p=0,036 - r=0,512$ ) e MoCA ( $p= 0,031 - r= 0,523$ ). O tempo de doença teve correlação apenas no teste de trilhas A ( $p=0,029 - r= 0,529$ ). Enquanto que a idade não se associou significativamente com os dados cognitivos e de deglutição ( $p>0,10$ ).

## DISCUSSÃO

Apesar de a cognição ainda ser um ponto importante de discussão na ELA, estudos tem mostrado que essa população pode apresentar alterações dos aspectos cognitivos, com destaque para as alterações de funções executivas (FE's)<sup>[32-34]</sup>. Nesta amostra a cognição mostrou-se alterada em mais de 50% dos testes realizados comparado com a população de mesma idade. Além disso, estudos apontam para evidências de que indivíduos com ELA apresentam aspectos cognitivos alterados, independente do tipo de avaliação neuropsicológica realizada <sup>[35-38]</sup>. O entendimento do déficit cognitivo na ELA fornece maiores informações sobre a patogênese da neurodegeneração, além de auxiliar no atendimento aos pacientes e de seus familiares<sup>[3, 39-41]</sup>.

A triagem precoce dos déficits cognitivos na ELA pode ajudar na direção das estratégias de cuidados que os indivíduos precisam ter com o avanço da doença<sup>[34]</sup>. Sabe-se que com o avançar da doença alguns fenótipos vão apresentando maior declínio. Um estudo de Calvo et al (2016) mostrou que a idade de inicio da doença tem influenciado uma gama grande de características clínicas, a progressão da doença e o tempo de sobrevivida.

A disfagia orofaríngea está presente em 47,1% dos indivíduos desta amostra, porém, a auto percepção de disfagia mostrou-se inferior, onde apenas 23,5% dos indivíduos referiram dificuldades em relação a alimentação. A disfagia é muito

discutida na ELA, por ser um dos sintomas mais prevalentes no decorrer da doença, sendo, inclusive, um dos sintomas iniciais quando há envolvimento bulbar<sup>[10,43-46]</sup>.

Deve-se notar que cada vez mais a disfagia é reconhecida nas doenças neurodegenerativas, devido ao comprometimento cognitivo, onde há envolvimento de conexões entre as estruturas corticais, subcorticais e tronco cerebral<sup>[47]</sup>. Este impacto da cognição já é estudado em outras populações com diagnóstico de doenças neurodegenerativas,<sup>[13-15]</sup> associando-se muitas vezes com a disfagia. Na ELA, porém, os aspectos cognitivos são poucos descritos quando relacionados à disfagia.

Entretanto, neste estudo, podemos evidenciar que a cognição teve influencia na disfagia, onde correlacionou-se com as FE's, confirmando a hipótese inicial deste estudo. Sabe-se que a deglutição é também um processo de planejamento, sendo, portanto, uma ação comandada pelo cérebro. As FE's são requeridas sempre que se faz necessário formular planos de ação ou quando uma sequência de respostas apropriadas deve ser selecionada ou esquematizada, elegendo as estratégias mais eficientes, resolvendo assim, problemas imediatos ou de médio e longo prazo<sup>[48,49]</sup>.

O teste BDI correlacionou-se com a disfagia, EAT-10 e FOIS. Os sintomas depressivos são bastante comuns na ELA, os quadros de depressão podem surgir no primeiro ano de diagnóstico e permanecer com a evolução da doença, dificultando muitas vezes o manejo clínico<sup>[50,51]</sup>. Os fatores psicossociais, muitas vezes, desempenham papel importante na evolução da doença, além das questões relacionadas a qualidade de vida(QV) e alimentação, pacientes com depressão apresentam maior risco de morrer do que os não depressivos<sup>[52,53]</sup>. Sendo essa relação da disfagia mais uma questão que pode contribuir para a piora da QV, da depressão e do quadro geral, tendo um desfecho negativo para esses indivíduos.

O tempo de doença teve pouco impacto, diferente das outras variáveis, correlacionou-se apenas com o teste de trilhas A, podendo-se pensar na influência dos aspectos motores na realização desse teste, necessita-se, portanto, discutir se é um bom teste de avaliação cognitiva para esses pacientes.

A heterogeneidade da ELA apresenta um desafio muito grande para a equipe interdisciplinar, por ter um curso progressivo e necessidade de cuidados amplos, faz-se necessário constantes mudanças na intervenção, adequando-se a progressão da doença. A fragilidade ou incapacidade destes pacientes pode ser parâmetro utilizado para tomada de decisões, quanto a tratamentos e intervenções. Nesta amostra a fragilidade



associou-se com o FOIS, evidenciando que quanto maior a incapacidade funcional desses indivíduos, maior é a modificação alimentar que eles necessitam fazer. Isso ocorre devido à inabilidade dos órgãos fonoarticulatórios e a diminuição de força da musculatura da orofaringe, decorrentes do quadro geral de degeneração da musculatura<sup>[4]</sup>.

Este estudo buscou esclarecer e contribuir com informações referentes à aspectos clínicos da ELA, principalmente o envolvimento da cognição como fator de risco para disfagia. Espera-se que a avaliação cognitiva seja mais utilizada na rotina clínica desta população, visando identificar fatores que podem auxiliar no gerenciamento da doença.

Por ser uma amostra pequena, um número maior de sujeitos poderia conferir mais confiabilidade nos resultados. O número de participantes, porém, não inviabiliza a generalização dos dados. Sendo assim, é necessário que se desenvolvam estudos longitudinais a fim de verificar a influência do tempo de doença no desempenho cognitivo e na deglutição.

## CONCLUSÃO

Nesta amostra foi possível verificar o impacto das FE's na disfagia, bem como a depressão e fragilidade. A idade, escolaridade e o tempo de doença, porém, não mostraram influenciar na disfagia e na cognição nesta população.

## REFERÊNCIAS

1. Palermo S, Lima JMB, Alvarenga RB. Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica -Europa/América do Norte/América do Sul/Ásia. Discrepâncias e similaridades. Revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Neurol* 2009;45(2):5-10.
2. Lima SR, Gomes KB. Esclerose lateral amiotrófica e o tratamento com células-tronco. *Rev Bras Clin Med. São Paulo* 2010;8(6):531-537.
3. Murphy J, Factor-Litvak P, Goetz R, Lomen-Hoerth C, Nagy PL, Hupf J et al. Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology* 2016;1;86(9):813-20.
4. Fattori B, Siciliano G, Mancini V, Bastiani L, Bongioanni P, Caldarazzo Ienco E et al. Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Relationships between disease progression and Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing. *Auris Nasus Larynx* 2016 Aug 25.
5. Jani MP, Gore GB. Swallowing characteristics in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2016; 27;39(2):273-6.
6. Erdem NS, Karaali K, Ünal A, Kızılay F, Öğüş C, Uysal H. The interaction between breathing and swallowing in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2016;May
7. Tabor L, Gaziano J, Watts S, Robison R, Plowman EK. Defining Swallowing-Related Quality of Life Profiles in Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dysphagia* 2016; 31(3):376-82.
8. Logemann JA, Veis S, Colangelo L. A screening procedure for oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 1999;14(1):44-51.
9. Logemann JA. Critical Factors in the Oral Control Needed for Chewing and Swallowing. *Journal of Texture Studies* 2014;45(3):173–179.
10. Paris G, Martinaud O, Petit A, Cuvelier A, Hannequin D, Roppeneck P. et al. Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis alters quality of life. *Journal of Oral Rehabilitation* 2013;40(3):199-204.
11. Ruoppolo G, Schettino, I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand* 2013;128(6):397-401.

12. Simone M, Wilson EM, Yunusova Y, Green JR. Validation of Clinical Observations of Mastication in Persons with ALS. *Dysphagia* 2016; 31(3):367-75.
13. Kim JS , Youn J , Suh MK, Kim TE, Chin J, Parque S, Cho JW. Cognitive and motor aspects of parkinson's disease associated with dysphagia. *Can j neurol sci* 2015;42(6):395-400.
14. Kuzmickienė J, Kaubrys G. Specific features of executive dysfunction in alzheimer-type mild dementia based on computerized cambridge neuropsychological test automated battery (cantab) test results. *Med sci monit* 2016;8;22:3605-3613.
15. Braga-neto P, Pedroso JL, Alessi H, Dutra LA, Felício AC, Minett T, Weisman P, Santos-Galduroz RF, Bertolucci PH, Gabbai AA, Barsottini OG. Cerebellar cognitive affective syndrome in machado joseph disease: core clinical features. *Cerebellum* 2012;11(2):549-56.
16. Khin Khin E, Minor D, Holloway A, Pelleg A. Decisional Capacity in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Am Acad Psychiatry Law* 2015;43(2):210–217.
17. Hsieh et al. Cognitive and Behavioral Symptoms in ALSFTD: Detection, Differentiation, and Progression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2016;29(1):3-10.
18. Consonni M, Catricalà E, Dalla Bella E, Gessa VC, Lauria G, Cappa SF. Beyond the consensus criteria: multiple cognitive profiles in amyotrophic lateral sclerosis? *Cortex* 2016;81:162-7.
19. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 1994;52(1): 01-07.
20. Benton AL, e Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: AJA Associates 1989.
21. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 1997;55(1):56-61.
22. Sarmiento ARL. Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para rastreio de comprometimento cognitivo

- leve. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-graduação 2009.
23. Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB). *Dementia e Neuropsychologia* 2007;1:59-65.
  24. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19(2):203-214.
  25. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34(4):389-394.
  26. Fabricio-Wehble SCC. Adaptação cultura e validação da “Edmonton Frail Scale” (ESF) – escala de avaliação de fragilidade em idosos. 2008. (Doutorado), Ribeirão Preto- SP.
  27. Logemann JA, Larsen K. Oropharyngeal dysphagia: pathophysiology and diagnosis for the anniversary issue of Diseases of the Esophagus. *Dis Esophagus* 2012;25(4):299-304.
  28. Magalhaes Junior HV et al . Tradução e adaptação transcultural do Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet para o português brasileiro. *CoDAS* 2013;25(4):369-374.
  29. Belafsky PC, Mauadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Annals of Otolaryngology Rhinology & Laryngology* 2008;117(12):919-924.
  30. Gonçalves MIR, Remaili KB, Behlau M. Equivalência cultural da versão brasileira do Eating Assessment Tool – EAT-10. *CoDAS* 2013;25(6):601-4.
  31. Crary MA, Mann GD, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch Phys Med Rehab* 2005;86(8):1516-1520.
  32. Montuschi A, Lazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):168-73.
  33. Papeop L, Cecchetto C, Mazzon G, Granello G, Cattaruzza T, Verriello, L et al. The processing of actions and action-words in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cortex* 2015;64:36 e 147.

34. Watermeyer TJ, Brown RG, Sidle KCL, Oliver DJ, Allen C, Karlsson J, Ellis KM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Goldstein LH. Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2015;262:1681–1690
35. Rippon GA, Scarmeas N, Gordon PH, Murphy PL, Albert SM, Mitsumoto H. An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63(3):345-52.
36. Burke T, Pinto-Grau M, Lonergan K, Elamin M, Bede P, Costello E. Measurement of Social Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population Based Study 2016;24;11(8).
37. Prudlo J, König J, Schuster C, Kasper E, Büttner A, Teipel S, Neumann M. TDP-43 pathology and cognition in ALS: A prospective clinicopathologic correlation study. *Neurology* 2016;6;87(10):1019-23.
38. Irwin D, Lippa CF, Swearer JM. Cognition and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2007;22(4):300-12.
39. Branco LM, Zanao T, De Rezende TJ, Casseb RF, Balthazar MF, Woolley SC et al. Transcultural validation of the ALS-CBS Cognitive Section for the Brazilian population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;18:1-8.
40. Niven E, Newton J, Foley J, Colville S, Swingler R, Chandran S et al. Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16(3-4):172-9.
41. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6(11):994-1003.
42. Calvo U, Moglia C, Lunetta C, Marinou K, Ticozzi N, Ferrante GD et al. Factors predicting survival in ALS: a multicenter Italian study. *J Neurol* 2016 Oct 24.
43. Plowman EK, Tabor IC, Robison R, Gaziano J, Dion C, Watts SA, Vu T, Gooch C. Discriminant ability of the eating assessment tool-10 to detect aspiration in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogastroenterol motil* 2016;28(1):85-90.
44. Munoro S. Evaluation of dysphagia at the initial diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Auris Nasus Larynx* 2015;42(3):213-217.

45. Solazzo A, Del Vecchio L, Reginelli A, Monaco I, Sagnelli A, Monsorrò M et al. Search for compensation postures with videofluoromanometric investigation in dysphagic patients affected by amyotrophic lateral sclerosis. *Radiol med* 2011;116(7):1083-1094.
46. Easterling C, Antinoja J, Cashin S. Changes in Tongue Pressure, Pulmonary Function, and Salivary Flow in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dysphagia*. v. 28, pg. 217–225. 2013.
47. Ahmed RM, Caga J, Devenney E, Hsieh S, Bartley L, Highton-Williamson E et al. Cognition and eating behavior in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol*. 2016 Aug;263(8):1593-603.
48. Mourão-Junior CA; Melo LBR. Integração de três conceitos: função executiva, memória de trabalho e aprendizado. *Psic.: teor. E pesq* 2011; 27(3):309-314.
49. Carlier L, Mondou A, Buhour MS, Laisney M, Pelerin A, Eustache F, Viader F, Desgranges B. Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *cortex* 2015;65; 19-30
50. Van Groenestijn AC, Kruitwagen-Van Reenen ET, Visser-Meily JM, Van den Berg LH, Schröder CD. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with als: a systematic review. *Health qual life outcomes* 2016;20;14(1):107.
51. Roos E, Mariosa D, Ingre C, Lundholm C, Wirdefeldt K, Roos PM, Fang F. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2016;14;86(24):2271-7.
52. McDonald E, Wiedenfeld SA, Hillel A, Carpenter CL, Walter RA. Survival in amyotrophic lateral sclerosis. The role of psychological factors. *Arch Neurol* 1994;51:17–23.
53. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Ettore Beghi E. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10(5-6): 310–323.

Figura 1. Dados referentes a amostra.

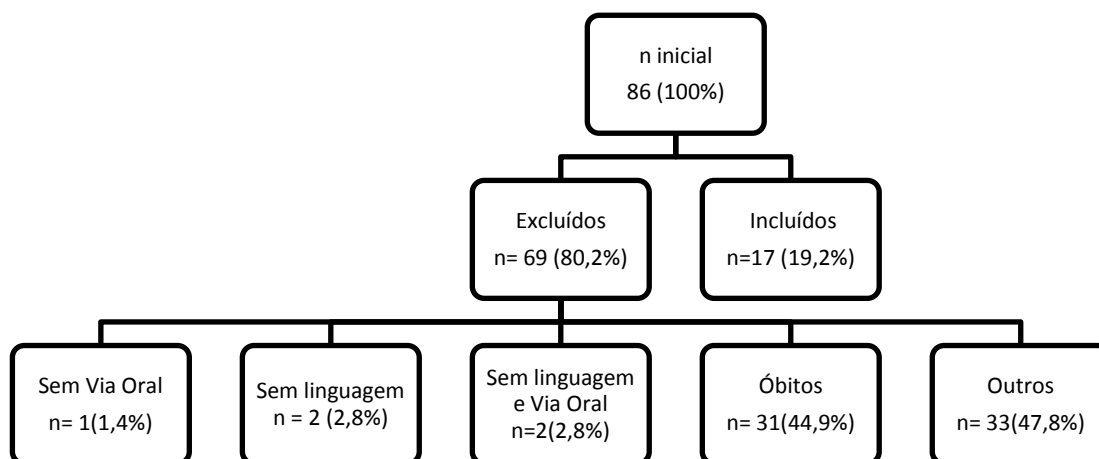


Tabela 1 – Dados da avaliação cognitiva, BDI e Fragilidade.

<b>Variáveis</b>	<b>n=17</b>
MEEM – média ± DP	24,9 ± 3,6
Classificação MEEM – n (%)	
Alterado	10 (58,8)
Normal	7 (41,2)
FASCAT – média ± DP	13,7 ± 4,3
Classificação do FASCAT – n(%)	
Alterado	2 (11,8)
Normal	15 (88,2)
FAS – média ± DP	21,1 ± 10,0
Classificação FAS – n(%)	
Alterado	16 (94,1)
Normal	1 (5,9)
MoCA – média ± DP	20,4 ± 5,3
Classificação MOCA – n(%)	
Alterado	15 (88,2)
Normal	2 (11,8)
FAB – média ± DP	9,9 ± 4,2
Classificação FAB – n(%)	
Alterado	7 (41,2)
Normal	10 (58,8)
Trilhas A – md (P25 – P75)	128 (103 – 186)
Classificação Trilhas A – n(%)	
Alterado	17 (100)
Normal	0 (0,0)
Trilhas B – md (P25 – P75)	275 (132 – 301)
Classificação Trilhas B – n(%)	
Alterado	17 (100)
Normal	0 (0,0)
BDI– md (P25 – P75)	9 (4 – 14)
Classificação Beck – n(%)	
Alterado	4 (23,5)
Normal	13 (76,5)
Fragilidade – média ± DP	6,3 ± 2,7
Classificação da Fragilidade – n(%)	
Alterado	11 (64,7)
Normal	6 (35,3)

MEEM- Mini Exame do Estado Mental; FAS animais – Fluência verbal animais; FAS- Fluência verbal semântica; MoCa- Montreal Cognitive Assesement; FAB- Frontal Assesement Batery; BDI- Beck Depression Inventory.; Md – mediana.



Tabela 2 – Dados da autopercepção e avaliação clínica da disfagia e FOIS

<b>Variáveis</b>	<b>n=17</b>
EAT-10 – md (P25 – P75)	0 (0 – 5)
Classificação EAT-10 – n(%)	
Alterada	4 (23,5)
Normal	13 (76,5)
Avaliação Clínica da deglutição – n(%)	
Alterada	8 (47,1)
Normal	9 (52,9)
FOIS – n(%)	
5	6 (35,3)
6	3 (17,6)
7	8 (47,1)

EAT-10 - Eating Assessment Tool; FOIS - Functional Oral Intake Scale.

Tabela 3 – Associação entre os dados cognitivos com a avaliação clínica da disfagia

<b>Variáveis</b>	<b>Com disfagia</b>	<b>Sem disfagia</b>	<b>p</b>
MEEM – média ± DP	24,8 ± 2,3	25,0 ± 4,5	0,890 <sup>a</sup>
FASCAT – média ± DP	12,1 ± 3,6	15,1 ± 4,6	0,157 <sup>a</sup>
FAS – média ± DP	21,5 ± 10,5	20,7 ± 10,3	0,871 <sup>a</sup>
MoCA – média ± DP	19,5 ± 5,2	21,2 ± 5,5	0,521 <sup>a</sup>
FAB – média ± DP	7,5 ± 4,2	12,1 ± 2,9	0,019 <sup>a</sup>
Trilhas A – md (P25 – P75)	500** (220 – 500**)	110 (85,5 – 160)	0,006 <sup>b</sup>
Trilhas B – md (P25 – P75)	500** (301* – 500**)	275 (132 – 500**)	0,093 <sup>b</sup>
BDI – md (P25 – P75)	13 (9 – 23)	4 (4 – 8)	0,015 <sup>b</sup>
Fragilidade – média ± DP	7,63 ± 2,9	5,11 ± 1,97	0,053 <sup>a</sup>

MEEM- Mini Exame do Estado Mental; FAS animais – Fluência verbal animais; FAS- Fluência verbal semântica; MoCa- Montreal Cognitive Assesement; FAB- Frontal Assesement Batory; BDI- Beck Depression Inventory. \* representa os pacientes que levaram mais de 5 minutos para realizar o teste; \*\* representa os pacientes que não conseguiram realizar o teste; <sup>a</sup> Teste t-student; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney

## ANEXOS

Anexo 1 – Introdução para autores – revista

### **Guidelines for Authors**

[www.karger.com/neurodis\\_guidelines](http://www.karger.com/neurodis_guidelines)

Introduction

Submission

Conditions

Plagiarism Policy

Arrangement

Color Illustrations

References

Digital Object Identifier (DOI)

Supplementary Material

Drugs

Abbreviations

Self-Archiving/Green Open Access, *Author's Choice*<sup>™</sup>,  
Funding Organizations (NIH etc.)

Page Charges

E-Pub First

Proofs

Reprints

### Introduction

*Neurodegenerative Diseases* is a multidisciplinary journal for the publication of advances in the understanding of neurodegenerative diseases, including Alzheimer disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington disease and related neurological and psychiatric disorders.

*Neurodegenerative Diseases* will accept high-quality papers in the form of either short reports (less than 5 pages) or articles (6-12 pages) from a broad spectrum of scientific research areas ranging from molecular and cell biology to neuroscience, pharmacology, genetics and clinical sciences.

### Submission

Only original papers written in English are considered and should be submitted online:

Should you experience any problems with your submission, please contact:

[ndd@karger.com](mailto:ndd@karger.com)

Esther Bettiol  
Editorial Office 'Neurodegenerative Diseases'  
S. Karger AG  
P.O. Box  
CH-4009 Basel (Switzerland)  
Tel. +41 61 306 1361  
Fax +41 61 306 1434

*Articles* should be fully documented reports of original research. They must describe significant and original observations to be critically evaluated and, if necessary, repeated. They do not normally exceed 6 printed pages including all figures, tables and references.

*Brief Communications to Neurodegenerative Diseases* are short reports of original research and are intended to provide a rapid means of reporting new findings of sufficient importance. They do not normally exceed 2 printed pages including an abstract, essential references and not more than 3 tables or figures.

*Review Articles, Minireviews and Commentaries* are either invited by the Editors or may be submitted for consideration. Authors who wish to contribute a manuscript to one of these categories should contact the Editor-in-Chief.

*Review Articles* describe new developments of interdisciplinary significance and highlight unresolved questions and future directions. They do not generally occupy more than 9 printed pages.

*Minireviews* should focus on topics of current interest and not exceed 5 printed pages.

*Commentaries* should offer a more personalized perspective on a topic that will be of interest to the general readership and fill an integral number of printed pages, generally one or two, including one or two small figures. All contributions to these categories will be subjected to editorial review.

*Reports* should comprise title page, Key Words, Abstract, Introduction, Results and Discussion, References, tables, figure legends, and figures – in this order.

Conditions

Only manuscripts that conform to the Guidelines for Authors will be

considered and are subject to editorial review.

The manuscript must be accompanied by a cover letter stating that all authors have seen and given their approval for submission of the manuscript to be considered for publication in *Neurodegenerative Diseases*. Manuscripts are accepted for review with the understanding that persons cited in unpublished work have approved such citations. Authors are required to identify a minimum of four preferred reviewers.

Manuscripts are received with the explicit understanding that they are not under simultaneous consideration by any other publication or have not already been published elsewhere. Submission of an article for publication implies transfer of the copyright from the author to the publisher upon acceptance. Accepted papers become the permanent property of *Neurodegenerative Diseases* and may not be reproduced by any means, in whole or in part, without the written consent of the publisher. It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications.

The authors agree that their articles will be accompanied, if necessary, by a simplified version written by a scientific writer.

Manuscripts that do not comply with the ethical standards recommended by the Helsinki Declaration will not be accepted.

#### Plagiarism Policy

Whether intentional or not, plagiarism is a serious violation. We define plagiarism as a case in which a paper reproduces another work with at least 25% similarity and without citation.

If evidence of plagiarism is found before/after acceptance or after publication of the paper, the author will be offered a chance for rebuttal. If the arguments are not found to be satisfactory, the manuscript will be retracted and the author sanctioned from publishing papers for a period to be determined by the responsible Editor(s).

#### Arrangement

**Title page:** The first page of each paper should indicate the title, the authors' names, the institute where the work was conducted, and a short title for use as running head.

**Full address:** The exact postal address of the corresponding

author complete with postal code must be given at the bottom of the title page. Please also supply phone/fax numbers and e-mail address.

**Key words:** Please supply 3–10 key words in English that reflect the content of the paper.

**Abstract:** Each paper needs an abstract of about 200 words, and should be structured as follows:

*Background:* What prompted the study?

*Objective:* What is the purpose of the study?

*Methods:* How was the study carried out?

*Results:* What are the most important findings?

*Conclusion:* What is the most important conclusion?

The abstract should not exceed 250 words, and any abbreviations must be explained.

**Footnotes:** Avoid footnotes. When essential, they should be numbered consecutively and typed at the foot of the appropriate page.

**Tables and illustrations:** Tables and illustrations (both numbered in Arabic numerals) should be prepared on separate sheets. Tables require a heading and figure legends should be supplied on a separate sheet. For the reproduction of illustrations, only good drawings and original photographs will be accepted; negatives or photocopies cannot be used. Due to technical reasons, figures with a screen background should not be submitted. When possible, group several illustrations in one block for reproduction (max. size 180 × 223 mm) or provide crop marks. On the back of each illustration, indicate its number, the author's name, and 'top' with a soft pencil. Electronically submitted b/w half-tone and color illustrations must have a final resolution of 300 dpi after scaling, and line drawings one of 800–1,200 dpi.

#### Color Illustrations

**Online edition:** Color illustrations are reproduced free of charge. In the print version, the illustrations are reproduced in black and white. Please avoid referring to the colors in the text and figure legends.

**Print edition:** Up to 6 color illustrations per page can be integrated within the text at CHF 960.00.

#### References

Identify references in the text with Arabic numerals [in square

brackets]. Material submitted for publication but not yet accepted should be noted as 'unpublished data' and not be included in the reference list. The list of references should include only those publications cited in the text. Do not alphabetize; number references in the order in which they are first mentioned in the text. The surnames of the authors followed by their initials should be given. There should be no punctuation other than a comma to separate the authors. Preferably, please cite all authors. Abbreviate journal names according to the Index Medicus system. Also see International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

### *Examples*

#### *(a) Papers published in periodicals:*

Desai MY, De la Peña-Almaguer E, Mannting F: Abnormal heart rate recovery after exercise: A comparison with known indicators of increased mortality. *Cardiology* 2001;96:38–44.

Hadler, W.A., S.R. Silveira (1981) Técnica histoquímica que permite iscriminar o colesterol de substâncias afins e de seus ésteres. *Cienc Cult* 33(suppl): 586–587.

#### *(b) Papers published only with DOI numbers:*

Theoharides TC, Boucher W, Spear K: Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients. *Int Arch Allergy Immunol* DOI: 10.1159/000063858.

#### *(c) Books:*

Matheis G, Moritz A, Scholz M (eds): *Leukocyte Depletion in Cardiac Surgery and Cardiology*. Basel, Karger, 2002.

#### *(d) Edited books:*

Gladish GW, Haponik EF: *Virtual Bronchoscopy*; in Bolliger CT, Mathur PM (eds): *Interventional Bronchoscopy*. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2000, vol 30, pp 253–266.

Papers that have been submitted but are not yet accepted should not be listed in the bibliography, but can be referred to in the text

as unpublished observations. If details of methods are only available in papers that are 'in press', copies of the papers should be included with the manuscript submitted to *Neurodegenerative Diseases* so that the editorial referees can have adequate information to judge the manuscript.

*Reference Management Software:* Use of EndNote is recommended for easy management and formatting of citations and reference lists.

#### Digital Object Identifier (DOI)

S. Karger Publishers supports DOIs as unique identifiers for articles. A DOI number will be printed on the title page of each article. DOIs can be useful in the future for identifying and citing articles published online without volume or issue information. More information can be found at [www.doi.org](http://www.doi.org)

#### Supplementary Material

Multimedia files and other supplementary files, directly relevant but not essential to the conclusions of a paper, enhance the online version of a publication and increase its visibility on the web. These files will undergo editorial review. The Editors reserve the right to limit the scope and length of the supplementary material. Multimedia and supplementary material should meet production quality standards for publication without the need for any modification or editing. Files should not exceed 10 MB in size. Figures and tables need to have titles and legends, and all files should be supplied separately and labeled clearly. All supplementary material should be referred to in the main text. A DOI number will be assigned to supplementary material and it will be hosted online at <https://karger.figshare.com> under a CC BY license. Authors will be charged a processing fee of CHF 250.00 for supplementary material.

#### Drugs

Generic names should be used in text, tables, and figures. Trade names in upper case may be mentioned in parentheses in the first text reference to the drug but should not appear in titles, figures or tables. The chemical nature of new drugs must be given when known.

#### Abbreviations

When an abbreviation is used in the manuscript, it should be defined in the text the first time it is used. Abbreviations for commonly used substances should be those recommended by the Journal of Biological Chemistry. Abbreviations for drugs/chemicals may be used if properly defined with the chemical or generic name when the abbreviation is first used. Excessive use of abbreviations in the text, however, is strongly discouraged. Most abbreviations are used without punctuation, with no distinction between singular and plural forms.

### Self-Archiving/Green Open Access

Karger permits authors to archive their pre-prints (i.e. pre-peer review) or post-prints (i.e. accepted manuscript after peer review but before production) on their personal or their institution's internal website. In addition, authors may post their accepted manuscripts in public Open Access repositories and scientific networks (e.g. ResearchGate or Mendeley) no earlier than 12 months following publication of the final version of their article. For all self-archiving, the posted manuscripts must:

- Be used for noncommercial purposes only
- Be linked to the final version on [www.karger.com](http://www.karger.com)
- Include the following statement:

'This is the peer-reviewed but unedited manuscript version of the following article: [insert full citation, e.g. Cytogenet Genome Res 2014;142:227–238 (DOI: 10.1159/000361001)]. The final, published version is available at [http://www.karger.com/?doi=\[insert DOI number\]](http://www.karger.com/?doi=[insert DOI number]).'

It is the author's responsibility to fulfill these requirements.

For papers published online first with a DOI number only, full citation details must be added as soon as the paper is published in its final version. This is important to ensure that citations can be credited to the article.

Manuscripts to be archived in PubMed Central due to funding requirements will be submitted by Karger on the author's behalf [see Funding Organizations (NIH etc.)].

For self-archiving Author's Choice™ (Gold Open Access) articles, see Author's Choice™.



### *Author's Choice*<sup>™</sup>

Karger's Author's Choice<sup>™</sup> service broadens the reach of your article and gives all users worldwide free and full access for reading, downloading and printing at [www.karger.com](http://www.karger.com). The option is available for a one-time fee of CHF 3,000.00, which is a permissible cost in grant allocation. More information can be found at [www.karger.com/authors\\_choice](http://www.karger.com/authors_choice).

The final, published version of the article may be posted at any time and in any repository or on other websites, in accordance with the relevant Creative Commons license. Reposted Open Access articles must:

- Follow the terms of the relevant Creative Commons license
- Be linked to the final version on [www.karger.com](http://www.karger.com)
- Include the following statement:

'The final, published version of this article is available at [http://www.karger.com/?doi=\[insert DOI number\]](http://www.karger.com/?doi=[insert DOI number]).'

It is the author's responsibility to fulfill these requirements.

For papers published online first with a DOI number only, full citation details must be added as soon as the paper is published in its final version. This is important to ensure that citations can be credited to the article.

### Funding Organizations (NIH etc.)

The U.S. National Institutes of Health (NIH) Public Access Policy mandates that accepted, peer-reviewed manuscripts are archived in its digital database, PubMed Central (PMC), within 12 months of the official publication date. As a service to authors, Karger submits NIH-funded articles to PMC on behalf of the authors immediately upon publication. The NIH assigns a PMCID within approximately 1 month and the manuscript will appear in PMC after a 12-month embargo. For authors making their paper Open Access through Author's Choice<sup>™</sup>, the embargo will be overridden, thereby accelerating the accessibility of the article. Karger also complies with other funders' requirements (including Wellcome Trust and RCUK) for submission to PMC.

Authors should include information on their grant in the Acknowledgements section of their papers.

## Page Charges

There is no page charge for papers of 3 or fewer printed pages (including tables, illustrations and references). Each additional complete or partial page is charged to the author at CHF 325.–. The allotted size of a paper is equal to approx. 14 manuscript pages (including tables, illustrations and references).

## E-pub First

All articles are published electronically ahead of print with a DOI number and are supplemented later with the definite reference of the printed version. The articles become available immediately after the authors' approval to publication, with the added advantage of being citable much earlier than previously. Authors can influence the time of appearance by promptly returning the proofs.

## Proofs

Unless otherwise indicated, proofs are sent to the corresponding author and should be returned with the least possible delay. Alterations other than the correction of printer's errors are charged to the author.

## Reprints

Order forms and a price list will be sent with the proofs. Orders submitted after the issue is printed are subject to considerably higher prices.