

# Estudo sobre a relação entre a Sonata K448 de Mozart e a extinção da memória sonora ao medo em camundongos machos

Maria Luiza Eloí Faria Alves<sup>1</sup>, Mariana Sousa Martins<sup>1</sup>, Cesar Renato Sartori<sup>2</sup>, Luciano Magalhaes Vitorino<sup>3</sup>, Clarissa Maria Ferreira Trzesniak<sup>3</sup>, Rodolfo Souza de Faria<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Acadêmico (a) da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Professor titular do Departamento de Biologia Funcional – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

<sup>3</sup> Orientador da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

## ORIGINAL

### RESUMO

**Introdução:** Define-se memória como a capacidade que um ser vivo tem de captar, arquivar e retomar informações. De forma semelhante, há mecanismos capazes de extingui-las, mediante a depressão de estímulos responsáveis por criá-las. Nesse contexto, existem estudos que corroboram nas implicações positivas da música clássica de Mozart no aumento da neurogênese hipocampal, entretanto, ainda há uma lacuna que estabeleça essa relação no processo de extinção. **Objetivo:** Investigar a interferência da Sonata K448 de Mozart na extinção da memória do medo em camundongos machos ao som. **Métodos:** O projeto foi realizado com 22 camundongos C57BL/6 - conforme aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais, sob protocolo 08/21, divididos G1: Mozart(n=12), G2: Ambiente(n=5) e G3: Controle(n=5). Apenas (G1) foi exposto à música, (G2/G3) foram expostos apenas ao ruído ambiente. Do 50º ao 53º dia, os animais foram habituados. No 54º realizou-se treinamento aversivo com grupos (G1/G2). No dia 55º iniciaram teste de extinção, com duração de 12 dias consecutivos. Os procedimentos foram registrados pelo *software Etholog 2.22* para análise do comportamento dos camundongos. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre grupos para a sessão de treinamento aversivo ( $t(15)=2,02$ ;  $p=0,062$ ), a média  $\pm$  EPM da porcentagem de comportamento de *freezing* para o grupo Mozart ( $0,86\% \pm 0,20\%$ ) foi igual à do grupo Ambiente ( $0,19\% \pm 0,12\%$ ). Igualmente não foram verificados

## OPEN ACCESS Reproducible Model

\*Autor correspondente  
mariafaria2011@hotmail.com

Submetido 03 Set 2024

Aceito 01 jul 2024

efeito principal dos grupos ( $F(2;19)=2,11$ ;  $p=0,149$ ), bem como interação dias\*grupos ( $F(10,54; 100,09)=1,24$ ;  $p=0,276$ ). **Conclusão:** Não foi constatada diferença significativa entre o grupo exposto à Sonata de Mozart e o grupo ambiente, no que concerne à extinção da memória traumática após exposição ao som e ao choque. Da mesma forma, constatou-se, também, que a exposição a Mozart não produziu efeitos negativos na consolidação nem na extinção da memória.

Palavras-chave: Memória; Extinção; Mozart; Choque.

## IMPLANTS STUDY ABOUT THE RELATIONSHIP BETWEEN MOZART SONATA K448 AND THE EXTINCTION OF FEAR'S MEMORY TO THE SOUND IN MALE MICETO THE SOUND IN MALE MICE

### ABSTRACT

**Introduction:** Memory is defined as the capacity a living being pursue to capture, store and receive information. In a similar way, there are mechanisms capable of extinguishing them, through the depression of stimuli responsible for creating the memories. Considering that, some studies exist to corroborate the positive implications of classical music by Mozart in increasing hippocampal neurogenesis, however, there is still a gap that may establish this relationship in the extinction process. **Objective:** To investigate the interference of Mozart Sonata K448 in the memory of sound's fear in male mice. **Methodology:** The project was performed with 22 C57BL/6 mice, as approved by the Ethics in Animal Use Committee, under protocol 08/21. They were divided in three groups: G1 – Mozart ( $n=12$ ), G2 – Environment ( $n=5$ ) and G3 – Control ( $n=5$ ). Only G1 was exposed to music, meanwhile G2/G3 were exposed only to ambient noise. From the 50th to the 53rd day, the animals were habituated. On the 54th, aversive training was performed with groups (G1/G2). On the 55th, the extinction test started, lasting 12 consecutive days. The procedures were recorded using the Etholog 2.22 software to analyze the behavior of the mice. **Results:** There was no significant difference between groups for an aversive training session ( $t(15)=2.02$ ;  $p=0.062$ ; the mean  $\pm$  SEM of the percentage of freezing behavior for the Mozart group ( $0.86\% \pm 0.20\%$ ) was equal to that of the Environment group ( $0.19\% \pm 0.12\%$ ). Likewise, the main effect of the groups ( $F(2;19)=2.11$ ;  $p=0.149$ ) was not verified, as well as the interaction days\*groups ( $F(10.54; 100.09)=1.24$ ;  $p=0.276$ ). **Conclusions:** No significant difference was found between the group exposed to the Mozart Sonata and the environment group, with regard to the extinction of the traumatic memory after exposure to sound and shock. Also, it was possible to infer that exposure to Mozart did not produce negative effects on the consolidation or extinction of memory.

Keywords: Memory; Extinction; Mozart.

## 1 INTRODUÇÃO

Define-se memória como a capacidade que um ser vivo tem de captar, arquivar e retomar informações. Nem todas as memórias são criadas com a mesma intensidade, haja vista a existência de sistemas neurobiológicos capazes de modular a veemência com que tais informações são armazenadas, determinando, portanto, se ela será de curto ou longo prazo.<sup>1,2</sup> A memória pode ser categorizada, também, quanto sua natureza. É definida como implícita quando a informação armazenada é recuperada e utilizada inconscientemente, e está relacionada com habilidades motoras e emocionais. Elas são mediadas por atividades dos núcleos da base e da amígdala, respectivamente. Em contrapartida, há a memória explícita, a qual é evocada mediante a consciência do indivíduo, e concerne à recuperação de memórias referentes a fatos e eventos. Ela, por sua vez, é propiciada por atividades hipocampais.<sup>3</sup>

Há evidências de pesquisas com animais e humanos que indicam a capacidade moduladora de experiências emocionais significativas no processo de consolidação de memórias recém-adquiridas, mediante a ativação de circuitos cerebrais, em virtude da ativação da amígdala basolateral.<sup>1</sup> O armazenamento de informações e consequente formação de memória de longo prazo ocorre por meio de complexos rearranjos funcionais e estruturais dos circuitos neurais. As modificações funcionais referem-se à formação de novos canais iônicos ou novas proteínas sinalizadoras. As estruturais, por vez, compreendem a produção de novas espinhas dendríticas, bem como a formação de novos axônios, que permitem que dado neurônio transmita mais sinais para os neurônios com os quais ele se conecta, além da possibilidade de ocorrer a criação de novos circuitos.<sup>3,4</sup> Nesse âmbito, ao passo que há mecanismos de formação de memória, há, também, mecanismos capazes de extingui-las. No processo de aprendizado, ocorre a intensificação de estímulos concernentes àquela informação. Na extinção, por sua vez, há a depressão daquele estímulo.<sup>5,6</sup> música tem efeito sobre diversas regiões do cérebro, bem como em seus subsistemas neurais. Desse modo, ela promove a ativação da área hipocampal, isto é, atua sobre a estrutura responsável pela formação das memórias.<sup>7,8</sup> As memórias criadas e consolidadas podem passar por um processo de extinção, no qual há um desprendimento entre o gatilho e a resposta vinculada. Entender esse mecanismo é um alvo de investigação relevante, pois por meio dele é possível ilustrar os cenários de alguns transtornos psíquicos provocados por estresse ou trauma, sendo o principal exemplo o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT).<sup>9,10</sup> Nesta condição, o indivíduo permanece em um sofrimento vigente decorrente de um trauma passado.<sup>11</sup>

Sendo assim, existem na literatura estudos científicos que comprovam que o emprego da música clássica, especificamente, de trechos da Sonata K448, ativam diversas áreas cerebrais, o que é denominado Efeito Mozart. Existem ainda estudos que corroboram com as implicações positivas do Efeito Mozart no aumento da neurogênese<sup>10</sup>, sobretudo no hipocampo. Nos casos de TEPT, a extinção da memória é uma abordagem terapêutica significativa e é exequível que a

música desempenhe um papel psíquico e neural neste contexto.<sup>7-12</sup>. Portanto, o objetivo do presente estudo constitui investigar a interferência da Sonata K448 de Mozart na extinção da memória do medo em camundongos machos ao som.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Animais

Para este estudo, foram utilizados inicialmente 12 camundongos fêmeas, com em média de 3 a 4 meses, prenhas, da linhagem C57BL/6, provenientes do biotério da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT).<sup>13</sup> Após o parto, foram separados todos os machos nascituros das gestações das fêmeas citadas previamente, e foi feita uma divisão aleatória de 3 grupos: G1 – Mozart (n=12), G2 – Ambiente (n=12) e G3 – Controle (n=12).<sup>14</sup>

A seleção de camundongos do sexo masculino é pela possível diferença de comportamento, que pode ser influenciada por hormônios sexuais em fêmeas. Os animais tiveram livre acesso à água e à ração comercial da marca Purina® *ad libitum*. Os camundongos foram mantidos em gaiolas plásticas em ciclo claro-escuro de 12 horas, com 04 animais do mesmo grupo por gaiola.<sup>13-15</sup>

Por conseguinte, vale ressaltar que foram utilizados os mesmos camundongos do projeto "Investigação sobre as relações entre a Sonata K448 de Mozart com a extinção da memória ao som", também sob orientação do Prof. Dr. Rodolfo Souza de Faria, pelo Laboratório de Neurofisiologia da Memória (LNM). Os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina de Itajubá.

#### 2.1.1 Exposição à música na gestação

Inicialmente, foram separadas 12 camundongos fêmeas, com em média de 3 a 4 meses, prenhas, da linhagem C57BL/6. Foram expostas à música desde o momento do acasalamento até o momento do nascimento dos filhotes. Ficaram divididas em 3 grupos: G1 – Mozart: expostas à Sonata K 448 de Mozart (n=4), G2 – Ambiente: expostos ao som ambiente (n=4) e G3 – Controle: expostos ao som ambiente (n=4). Em cada grupo, foram usadas 4 fêmeas que foram mantidas em gaiolas individuais, recebendo a classe musical correspondente a cada grupo, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21:00 às 7:00 horas durante todo o período de gestação.<sup>16-20</sup>

#### 2.1.2 Exposição à música na amamentação

Após o nascimento, a prole foi mantida em gaiolas individuais com sua respectiva mãe,

de acordo com os 3 grupos. A prole foi exposta à música desde o momento do nascimento até o 30º dia. Foi adotado o seguinte esquema: G1 – Mozart: expostas à Sonata K 448 de Mozart (n=4 fêmeas + sua prole), G2 – Ambiente: expostos ao som ambiente (n=4 fêmeas + sua prole), G3 – Controle: expostos ao som ambiente (n=4 fêmeas + sua prole). Em cada grupo, foram usadas 4 fêmeas e sua prole, recebendo a música ou som ambiente, correspondente a cada grupo, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21:00 às 7:00 horas durante todo o período de amamentação.<sup>13,16-20</sup>

### 2.1.3 Exposição à música na fase adulta

Passado o período de amamentação (30 dias), os camundongos machos de cada prole foram separados da mãe e selecionados aleatoriamente 15 animais em cada um dos 3 grupos. Esses foram expostos do 30º dia ao 81º dia à mesma música/som que foi dado à mãe na fase de acasalamento e amamentação. Foram divididos em: G1 – Mozart, expostos à Sonata K 448 de Mozart (n=12), G2 – Ambiente, expostos ao som ambiente (n=5), G3 – Controle, expostos ao som ambiente (n=5). Em cada grupo, foram separados de 4 a 5 animais por gaiola, que receberam as respectivas músicas, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21:00 às 7:00 horas até 81º dia.<sup>13,16-20</sup>

### 2.1.4 Habituação

Após o período de exposição de 50 dias à música, sendo 10 horas por dia, das 21:00 às 7:00, os camundongos passaram por 4 dias de habituação (50º, 51º, 52º e 53º dia), nos quais cada camundongo ficou 10 minutos na câmara de condicionamento. Esse procedimento visou controlar vieses comportamentais relacionados à novidade do ambiente ao qual os animais foram expostos na sessão de treino de condicionamento som/choque. A câmara foi limpa com Etanol 70% antes e após cada uso.<sup>17,18</sup>

### 2.1.5 Treino de condicionamento som/choque

No 54º dia, os camundongos foram colocados individualmente em uma câmara experimental com iluminação vermelha, piso e paredes de metal. Foram mantidos nessa câmara por 8 minutos e receberam um choque no pé (2,8 mA por 2 segundos) nos 3º, 4º e 5º minutos. Simultaneamente ao choque, os camundongos foram expostos a um estímulo sonoro com frequência de 72 dB durante 3 segundos. A câmara foi limpa com Etanol 70% antes e após cada uso. Os camundongos do grupo G3 não passaram pelo Treino de condicionamento som/choque.<sup>17</sup>

### 2.1.6 Teste de Extinção

O Teste de extinção começou após o Treino de condicionamento som/choque, no 55º dia. Os camundongos foram colocados na mesma câmara usada no Treino de condicionamento *som/choque* e foram mantidos nesta câmara durante 5 minutos, sem receber choque nas patas. As sessões de Teste de extinção foram realizadas em 12 dias consecutivos. Após a realização desse teste, os animais foram eutanasiados pelo método de guilhotina. Primeiramente, foram administrados dois anestésicos via intramuscular, a Xilazina (2 mg/kg) e a Quetamina (25 mg/kg). Após o tempo de ação das drogas (abolição dos reflexos de dor), os animais foram guilhotinados.

### 2.1.7 Registro e análise dos dados comportamentais

Todas as sessões de Treino de condicionamento som/choque, do Teste de extinção foram gravadas, armazenadas e transcritas utilizando-se o *software Etholog 2.22* para análise do comportamento dos camundongos. Foram utilizados os seguintes critérios:

Congelamento: quando o camundongo apresentar imobilidade da cabeça e do corpo, olhos completamente abertos e respiração rápida, classificado como uma medida de memória para extinção;

Sem congelamento: todos os comportamentos diferentes daqueles considerados como comportamento de congelamento.<sup>17</sup>

Foi feita uma análise comparativa de revisão das gravações e das transcrições por dois observadores de maneira independente, com intuito de garantir a validade e a fidedignidade dos registros dos dados experimentais.

## 2.2 Análise estatística

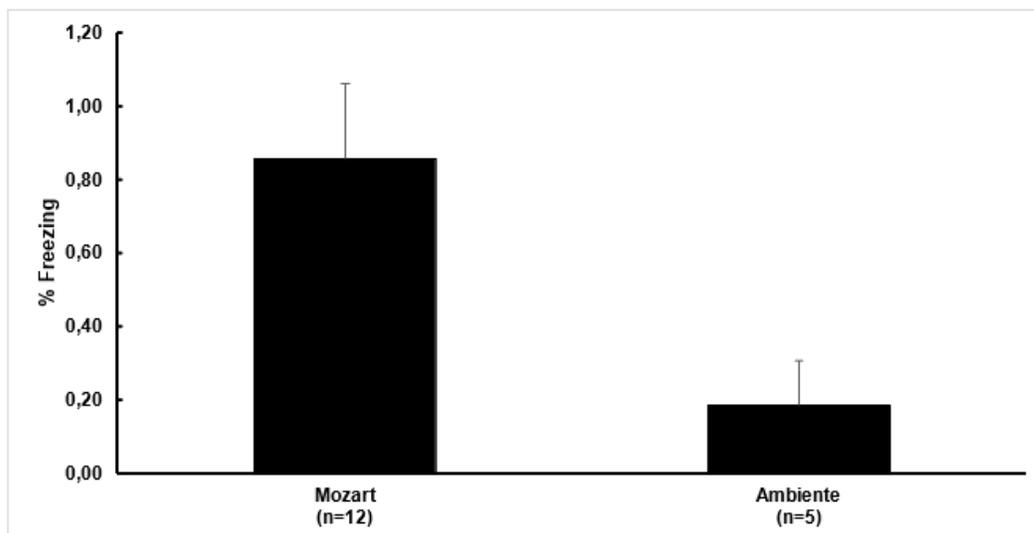
A análise estatística foi realizada no *software IBM SPSS Statistics*<sup>®</sup>, versão 22. Os dados brutos referentes ao tempo de congelamento (*freezing*) (TC, em segundos) do treinamento aversivo para cada animal foram transformados em porcentagem, usando-se a seguinte fórmula:  $(TC \cdot 100) / 480$  segundos, em que 480 segundos (ou seja, 8 minutos) eram a duração de toda a sessão. Os dados brutos referentes ao TC (em segundos) dos testes de extinção para cada animal foram igualmente transformados em porcentagem, usando-se a fórmula:  $(TC \cdot 100) / 300$  segundos, em que 300 segundos (ou seja, 5 minutos) eram a duração de toda a sessão.

Todos os resultados serão apresentados como média percentual  $\pm$  erro padrão da média (EPM). A comparação dos dados referentes ao treinamento aversivo para os grupos Mozart e

Ambiente foi realizada pelo teste t de *Student* para amostras independentes (o grupo controle não passa por esse treinamento, sendo excluído das análises). Os dados relativos aos dias de testes de extinção foram analisados por meio do teste ANOVA de medidas repetidas, com a porcentagem do TC como variável dependente, dias como fator intra-sujeitos (ou de medidas repetidas) e grupos como o fator entre-sujeitos. Dado que o teste para esfericidade de Mauchly foi significativo ( $\chi^2(65)=149,86$ ;  $p<0,001$ ), a correção de Greenhouse-Geisser foi realizada ( $\epsilon=0,479$ ). Para investigar a relação temporal ao longo dos dias, foram utilizados contrastes repetidos de follow-up. Análises complementares (*post-hoc*) foram realizadas utilizando-se o teste de Bonferroni para avaliar possíveis efeitos significativos detectados entre os grupos (sujeitos). Os dados relacionados à sessão de evocação foram analisados com ANOVA *One-way*, tendo os grupos como variável.

### 3 RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre grupos para a sessão de treinamento aversivo ( $t(15)=2,02$ ;  $p=0,062$ ; **Figura 1**). A média  $\pm$  EPM da porcentagem de comportamento de *freezing* para o grupo Mozart ( $0,86\% \pm 0,20\%$ ) foi igual à do grupo Ambiente ( $0,19\% \pm 0,12\%$ ).



**Figura 1.** Média (erro padrão da média) do tempo de comportamento de *freezing* (%) do treinamento aversivo [ $t(15)=2,02$ ;  $p=0,062$ ].

A **Figura 2** mostra as médias (erros padrão das médias) da porcentagem do tempo de *freezing* dos três grupos, ao longo dos dias de sessões de extinção ao medo. Não houve efeito principal dos dias ( $F(5,27;100,09)=1,26$ ;  $p=0,287$ ). Igualmente, não foram verificados efeito principal dos grupos ( $F(2;19)=2,11$ ;  $p=0,149$ ), bem como interação dias\*grupos ( $F(10,54$ ;

100,09)=1,24; p=0,276)

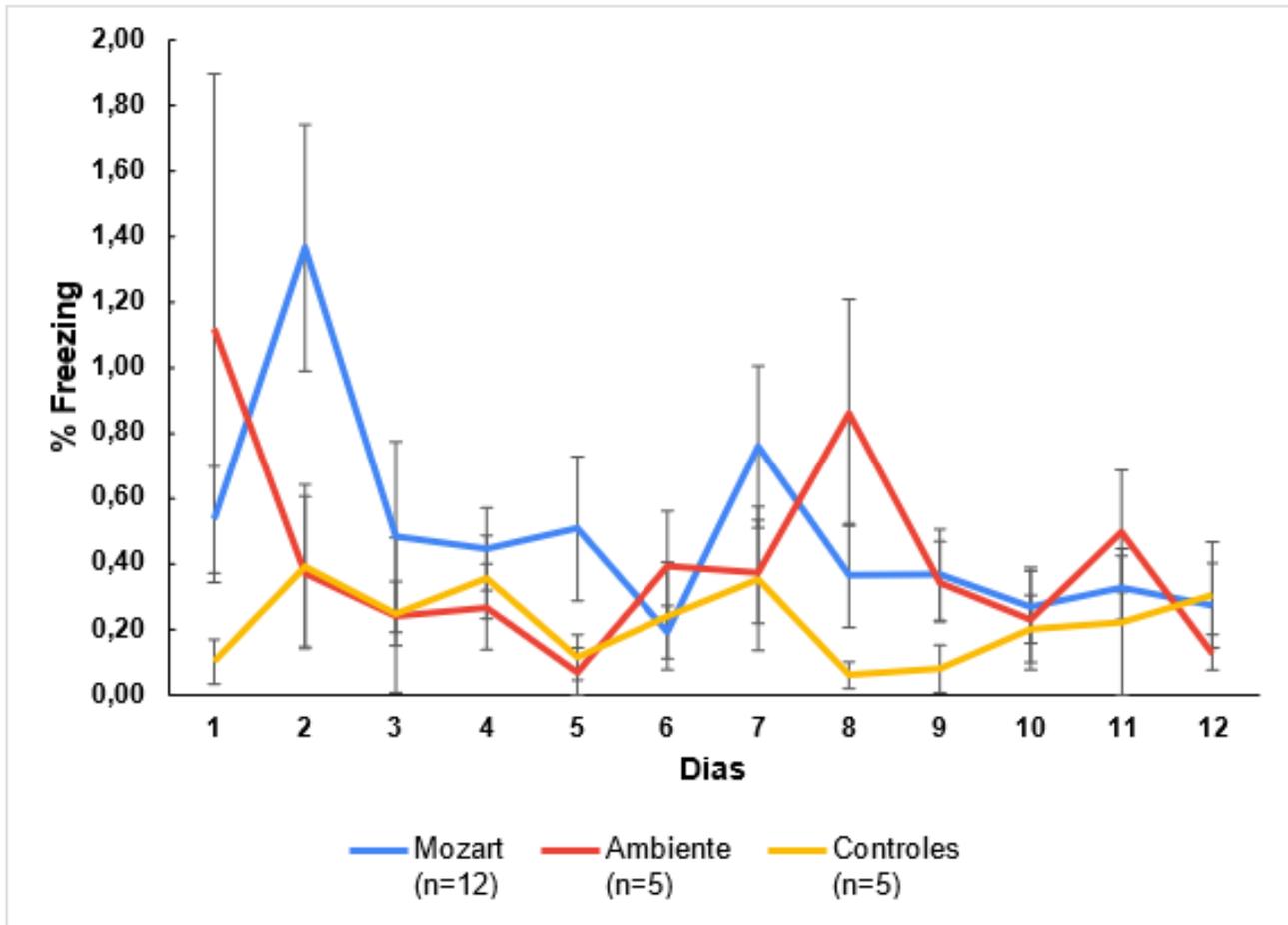


Figura 2. Média (erro padrão da média) do tempo de comportamento de *freezing* (%) para os dias de sessões de extinção.

#### 4 DISCUSSÃO

A princípio, intenciona-se através deste estudo estabelecer uma relação entre a influência da sonata K448 de Mozart na extinção da memória do medo em camundongos macho expostos ao som, conforme embasamento em literaturas já consagradas. Nesse contexto, foi inferido que não houve diferença significativa entre grupos para a sessão de treinamento aversivo, uma vez que o comportamento de *freezing* para o grupo Mozart foi semelhante ao grupo ambiente. Ademais, em relação ao teste de extinção, também não foi observada diferença expressiva entre os três grupos, comparando-se o tempo de *freezing*. Diante disso, constatou-se que a sonata de Mozart não exerceu efeitos positivos nem negativos na extinção da memória

de medo.

A música está presente no meio cultural e é fortemente atrelada a um componente afetivo e emocional.<sup>21</sup> Sabe-se que a música exerce efeito sobre diversas regiões do cérebro como o hipocampo, o hipotálamo, a área tegumentar ventral, o núcleo accumbens e a amígdala esquerda.<sup>22</sup> Nesse contexto, o ato de escutar música funciona como um estimulante do sistema mesolímbico dopaminérgico. Assim, existem estudos patentes na literatura atual que investigam a relação intrínseca entre a ativação do mecanismo de recompensa dopaminérgico em áreas cerebrais responsáveis pelo processamento de memórias e pela avaliação e representação dos estados emocionais.<sup>23,24</sup> Ferreri L, et al descreveram em seu estudo o comportamento da música como gatilho recompensatório em pacientes expostos a sinalização dopaminérgica associado a um melhor desempenho na resgate o da memória, reforçando a ligação entre recompensa, dopamina e memória.<sup>24</sup> A partir dessa premissa, é possível apurar o impacto da música em habilidades de trabalho e consolidação de memória, além de outras competências cognitivas, como a fala e o comportamento social.<sup>22</sup>

Posto isso, os estímulos musicais são processados em diversas áreas do cérebro e, desse modo, têm potencial terapêutico para modular alterações neurológicas.<sup>25</sup> Paralelamente a isso, sabe-se que a extinção da memória de medo é um processo de desaprendizagem, que corresponde à despotenciação de sinapses consolidadas dentro da amígdala.<sup>26</sup> Manipular tal mecanismo, portanto, apresentaria imensa aplicação clínica na recuperação de situações traumáticas.<sup>25</sup> Nessa vertente, Chen S, et al, comprovou em seu estudo que camundongos expostos à música, de forma metodológica, apresentaram significativamente menos comportamentos de congelamento durante o treinamento de extinção do medo, quando comparados com os ratos do grupo controle, corroborando, portanto, com a presente proposta.<sup>27</sup>

Apesar da literatura demonstrar os efeitos positivos da música na consolidação, bem como na extinção da memória – conforme comprovado por Chen S, *et al*, o presente estudo não corroborou com tais dados. Na pesquisa em questão, não foi constatada diferença significativa entre o grupo exposto à Sonata de Mozart e o grupo ambiente, no que concerne à extinção da memória traumática após exposição ao som e ao choque, mediante a análise do comportamento de *freezing*. Da mesma forma, constatou-se, também, que a exposição a Mozart não produziu efeitos negativos na consolidação nem na extinção da memória.

## 5 CONCLUSÃO

Ainda que não tenha sido constatada diferença significativa entre o grupo exposto à Sonata de Mozart e o grupo ambiente, no que concerne à extinção da memória traumática após exposição ao som e ao choque, foi possível inferir que a exposição a Mozart não produziu

efeitos negativos em sua consolidação e extinção. Sendo assim, perspectivas são criadas para futuros estudos comportamentais que elucidem a gênese da influência musical nos mecanismos de supressão da memória.

## REFERÊNCIAS

- [1] Roozendaal B, McGaugh JL. Memory modulation. *Behav Neurosci*. 2011; 125(6):797-824.
- [2] Cotton K, Ricker TJ. Examining the relationship between working memory consolidation and long-term consolidation. *Psychon Bull Rev*. 2022 Oct;29(5):1625-1648.
- [3] Squire LR, Zola-Morgan M. Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7(3):a021667
- [4] Nikitin VP, Solntseva SV, Kozyrev SA, Nikitin PV. Long-term memory consolidation or reconsolidation impairment induces amnesia with key characteristics that are similar to key learning characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020; 108:542-558.
- [5] Basu S, Alapin JM, Dines M, Lamprecht R. Long-term memory is maintained by continuous activity of Arp2/3 in lateral amygdala. *Neurobiol Learn Mem*. 2020;167:107115.
- [6] Heald JB, Lengyel M, Wolpert DM. Contextual inference in learning and memory. *Trends Cogn Sci*. 2023 Jan;27(1):43-64
- [7] Zhang X, Kim J, Tonegawa S. Amygdala reward neurons form and store fear extinction memory. *Neuron*, 2020. 105(6):1077-1093.
- [8] Koelsch S. Brain correlates of music-evoked emotions. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Mar;15(3):170-80. doi: 10.1038/nrn3666. PMID: 24552785.
- [9] Ding Y, Zhang Y, Zhou W, et al. Neural Correlates of Music Listening and Recall in the Human Brain. *J Neurosci*. 2019;39(41):8112-8123. doi:10.1523/JNEUROSCI.1468-18.2019
- [10] Cohen RT, Kahana MJ. A memory-based theory of emotional disorders. *Psychol Rev*. 2022 Jul;129(4):742-776.
- [11] Fukushima H, Zhang Y, Kida S. Active Transition of Fear Memory Phase from Reconsolidation to Extinction through ERK-Mediated Prevention of Reconsolidation. *J Neurosci*. 2021 Feb 10;41(6):1288-1300.
- [12] Reis R, Ortega F. Neuroscientific perspectives for a theory of trauma: a critical review of integrative models of biology and culture. *Rep Public Health*. 2021 37(8): 1-13.
- [13] Meng B, Zhu S, Li S, Zeng Q, Mei B. Global view of the mechanisms of improved

learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray. *Brain Research Bulletin*. 2009;28;80(1-2):36-44.

[14] Kaufmann D, Brennan KC. The Effects of Chronic Stress on Migraine Relevant Phenotypes in Male Mice. *Front Cell Neurosci*. 2018, 12:294.

[15] Anjum SMM, Käufer C, Hopfengärtner R, Walzl I, Bröer S, Löscher W. Automated quantification of EEG spikes and spike clusters as a new read out in Theiler's virus mouse model of encephalitis-induced epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;88:189-204.

[16] Greenwood BN, Strong PV, Foley TE, Fleshner M. A behavioral analysis of the impact of voluntary physical activity on hippocampus-dependent contextual conditioning. *Hippocampus*. 2009; 19(10): 988-1001.

[17] Russo C, Patanè M, Pellitteri R, Stanzani S, Russo A. Prenatal music exposure influences weight, ghrelin expression, and morphology of rat hypothalamic neuron cultures. *Int J Dev Neurosci*. 2021 Apr;81(2):151-158.

[18] Faria RS, Bereta ÁLB, Reis GHT, Santos LBB, Pereira MSG, Cortez PJO, et al. Effects of swimming exercise on the extinction of fear memory in rats. *Journal of Neurophysiology*. 2018 Nov 1;120(5):2649–53.

[19] Aoun P, Jones T, Shaw GL, Bodner M. Long-term enhancement of maze learning in mice via a generalized Mozart effect. *Neurol Res*. 2005;27(8):791-6.

[20] Rauscher FH, Robinson KD, Jens JJ. Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurol Res*. 1998; 20(5): 427–432.

[21] Jäncke L. Music, memory and emotion. *J Biol*. 2008 Aug 8;7(6):21

[22] Quintin EM. Music-Evoked Reward and Emotion: Relative Strengths and Response to Intervention of People With ASD. *Front Neural Circuits*. 2019 Sep 18; 13 (49).

[23] Ferreri L, Mas-Herrero E, Cardona G, Zatorre RJ, Antonijoan RM, Valle M, Riba J, Ripollés P, Rodríguez-Fornells A. Dopamine modulations of reward-driven music memory consolidation. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Oct;1502(1):85-98.

[24] Clark CN, Downey LE, Warren JD. Brain disorders and the biological role of music. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2015 Mar;10(3):444-52.

[25] Payne J. How music therapy effects the traumatized brain: neurorehabilitation for

posttraumatic stress disorder through music therapy. Seattle Pacific Library. 2019 Jun, 6ed.

[26] Myers KM, Ressler KJ, Davis M. Different fear extinction mechanisms dependent on time since fear acquisition. *Aprenda Mem.* 2006 Mar;13(2):216- 213.

[27] Chen S, Liang T, Zhou FH, Cao Y, Wang C, Wang FY, et al. Regular Music Exposure in Juvenile Rats Facilitates Conditioned Fear Extinction and Reduces Anxiety after Foot Shock in Adulthood. *BioMed Research International.* 2019 Jul 14;2019:1–10.