

Influência da Sonata K.448 de Mozart na extinção da memória do medo no camundongo idoso

Influence of Mozart's Sonata K.448 on the extinction of fear memory in aged mice

Influencia de la Sonata K.448 de Mozart en la extinción de la memoria del miedo en ratones ancianos

Romualda Maria Esteves Vilela¹, Mariana Mendes da Silva²,
Rodolfo Souza de Faria³, Clarissa Maria Ferreira Trzesniak⁴

1. Discente da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Itajubá-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-9570-4568>

2. Discente da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Itajubá-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1879-0210>

3. Docente da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Itajubá-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5521-8950>

4. Docente da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Itajubá-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7552-9959>

Resumo

Introdução. A memória é um estado cerebral persistente após estímulos sensoriais, influenciando a atividade neuronal. Experiências aversivas geram memórias que perduram, desencadeando respostas defensivas. Estudos indicam que sonatas de Mozart beneficiam a memória de animais jovens e adultos. No entanto, há escassez de estudos sobre os efeitos dessas sonatas na extinção da memória em animais idosos. **Objetivo.** Investigar o efeito da sonata K.448 de Mozart na extinção da memória de medo contextual de camundongos machos idosos. **Método.** Foram utilizados 36 camundongos machos da linhagem C57BL/6J, que foram divididos em três grupos: G1-Mozart (n=12), G2-Ambiente (n=13) e G3-Controle (n=11). Apenas o grupo G1 foi exposto à música; G2 e G3 foram expostos ao som ambiente, por 360 dias. Posteriormente, realizou-se treinamento aversivo com os grupos G1 e G2. No dia 396, foi realizado o teste de extinção, durando cinco dias. Ao 421º dia, ocorreu o teste de recordação. **Resultados.** No teste de extinção, houve efeito principal nos dias ($p=0,035$). O contraste de seguimento entre os dias 1 vs. 2 ($p<0,001$) foi significante, indicando diferença no comportamento de *freezing* entre esses dias. Já em relação ao teste de recordação, não houve diferença entre os grupos. **Conclusão.** A exposição à sonata K.448 parece não influenciar significativamente a redução da resposta do medo contextual. No entanto, são oportunos novos estudos para o esclarecimento do efeito da música na extinção da memória do medo em camundongos idosos.

Unitermos. Memória; Música; Camundongos; Idoso

Abstract

Introduction. Memory is a persistent state in the brain following sensory stimuli, influencing neuronal activity. Aversive experiences create enduring memories that trigger defensive responses. Studies suggest that Mozart's sonatas benefit the memory of young and adult animals. However, there is a lack of research on the effects of these sonatas on memory extinction in older animals. **Objective.** To investigate the effect of Mozart's Sonata K.448 on the extinction of contextual fear memory in elderly male mice. **Method.** Thirty-six male C57BL/6J mice were divided into three groups: G1-Mozart (n=12), G2-Environment (n=13), and G3-Control (n=11). Only group G1 was exposed to music; G2 and G3 were exposed to ambient sound for 360 days. Subsequently, aversive training was conducted with groups G1 and G2. On day 396, extinction testing was performed over five days. Recall testing occurred on day 421. **Results.** In the extinction test, there was a main effect across days ($p=0.035$).

The follow-up contrast between days 1 vs. 2 ($p<0.001$) was significant, indicating a difference in freezing behavior between these days. However, in the recall test, there was no difference between groups. **Conclusion.** Exposure to Mozart's Sonata K.448 does not appear to significantly influence the reduction of contextual fear response. Further studies are warranted to clarify the effect of music on fear memory extinction in elderly mice.

Keywords. Memory; Music; Mice; Aged

Resumen

Introducción. La memoria es un estado cerebral persistente tras estímulos sensoriales que influye en la actividad neuronal. Las experiencias aversivas generan memorias duraderas que desencadenan respuestas defensivas. Estudios indican que las sonatas de Mozart benefician la memoria en animales jóvenes y adultos. Sin embargo, hay escasez de estudios sobre los efectos de estas sonatas en la extinción de la memoria en animales ancianos. **Objetivo.** Investigar el efecto de la sonata K.448 de Mozart en la extinción de la memoria de miedo contextual en ratones machos ancianos. **Método.** Se utilizaron 36 ratones machos de la cepa C57BL/6J, divididos en tres grupos: G1-Mozart (n=12), G2-Ambiente (n=13) y G3-Control (n=11). Solo el grupo G1 fue expuesto a música; G2 y G3 fueron expuestos a sonido ambiente durante 360 días. Posteriormente, se llevó a cabo entrenamiento aversivo con los grupos G1 y G2. En el día 396, se realizó la prueba de extinción, que duró cinco días. En el día 421, se efectuó la prueba de recuerdo. **Resultados.** En la prueba de extinción, hubo un efecto principal en los días ($p=0,035$). El contraste de seguimiento entre los días 1 vs. 2 ($p<0,001$) fue significativo, indicando diferencia en el comportamiento de congelamiento entre esos días. Sin embargo, en la prueba de recuerdo no hubo diferencia entre los grupos. **Conclusión.** La exposición a la sonata K.448 parece no influir significativamente en la reducción de la respuesta de miedo contextual. No obstante, son necesarios nuevos estudios para esclarecer el efecto de la música en la extinción de la memoria de miedo en ratones ancianos.

Palabras clave. Memoria; Música; Ratones; Ancianos

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Itajubá-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 22/06/2024

Aceito em: 21/08/2024

Endereço para correspondência: Romualda ME Vilela. Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Av. Rennó Júnior 368. São Vicente. Itajubá-MG, Brasil. CEP 37502-138. E-mail: romualda.estevess@gmail.com

INTRODUÇÃO

A memória consiste na capacidade de armazenar e recordar informações que foram adquiridas através de experiências¹⁻⁴. Sabe-se que a mesma pode ser modificada por meio da reconsolidação, isto é, quando uma memória é extinta não significa que a mesma foi apagada, mas sim que um novo aprendizado inibitório foi adquirido. Dessa forma, a reconsolidação da memória conserva ou fortalece uma memória contextual, enquanto a extinção a diminui⁵.

A memória é classificada em relação ao tempo e ao conteúdo. Quanto ao tempo, pode ser imediata, durando alguns segundos; de curta duração, persistindo por alguns minutos e de longa duração, podendo permanecer por várias horas ou até anos⁶. Já em relação ao conteúdo é dividida em memória explícita, que inclui o conhecimento autobiográfico sobre fatos ou eventos cuja evocação requer um esforço consciente e implícita, relacionada a comportamentos que dependem de treino repetido e de informações que independem da consciência para serem evocadas, como ocorre em condicionamentos reflexos e em habilidades motoras^{3,7}.

A exposição a eventos ambientais aversivos e ameaçadores desencadeia respostas de defesa e resulta em formação da memória de experiências aversivas que persistem no tempo⁸. Entre as estruturas neurais que participam dos processos de aprendizagem e memória do medo condicionado estão a amígdala e o hipocampo. A amígdala é o componente central do circuito neural do medo, sendo mais responsável pela memória emocional aversiva sinalizada ou discriminativa. O hipocampo, por sua vez, foi identificado como uma estrutura mais envolvida com processos de memória de medo aversiva, sendo fundamental para a estabilização da representação sensorial e cognitiva do contexto⁹⁻¹⁴.

A extinção da memória possui grande valor adaptativo, visto que nos impede de insistir na realização de

comportamentos ou em manter pensamentos que já não se ligam mais à realidade^{3,15,16}.

Diversos estudos têm mostrado que a exposição à sonata K.448 de Mozart é capaz de gerar benefícios à memória de curto e longo prazo de animais jovens e adultos. Um deles mostrou que a exposição à sons específicos traz benefícios para a aprendizagem. O mesmo deu origem ao chamado “Efeito Mozart”, que evidencia que a exposição a tal sonata ativa áreas específicas do cérebro, melhorando o raciocínio espacial dos ratos¹⁷. Outro estudo mostrou que camundongos jovens expostos à mesma sonata obtiveram maior eficiência no processo de aprendizagem e memória¹⁸. Portanto, o “Efeito Mozart” evidencia que a estimulação auditiva resgata emoções excitatórias e resultando em um desempenho temporariamente melhor em domínios cognitivos¹⁹.

Entretanto, a literatura não apresenta quais são os possíveis efeitos da música na extinção da memória, sobretudo na memória de medo utilizando um modelo animal idoso.

MÉTODO

Amostra

Para o presente estudo, foram utilizados 36 camundongos da linhagem C57BL/6J provenientes do biotério da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), que foram divididos em três grupos: G1-Mozart ($n=12$), G2-Ambiente ($n=13$) e G3-Controle ($n=11$). Os animais foram

mantidos em gabinetes da Insight® que mantêm ciclo claro-escuro de 12 horas e fazem a exaustão do ar. Eles foram mantidos em gabinetes isolados, separados de outros animais que não estavam envolvidos no experimento. Os camundongos tiveram livre acesso à água e à ração comercial da marca Purina® ad libitum e foram mantidos em gaiolas plásticas, com no máximo cinco animais do mesmo grupo por gaiola. Durante o período de testes comportamentais, um camundongo do grupo ambiente ficou doente e um do grupo controle faleceu, sendo estes retirados da análise estatística. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT) e registrado com o nº 10/10/2018.

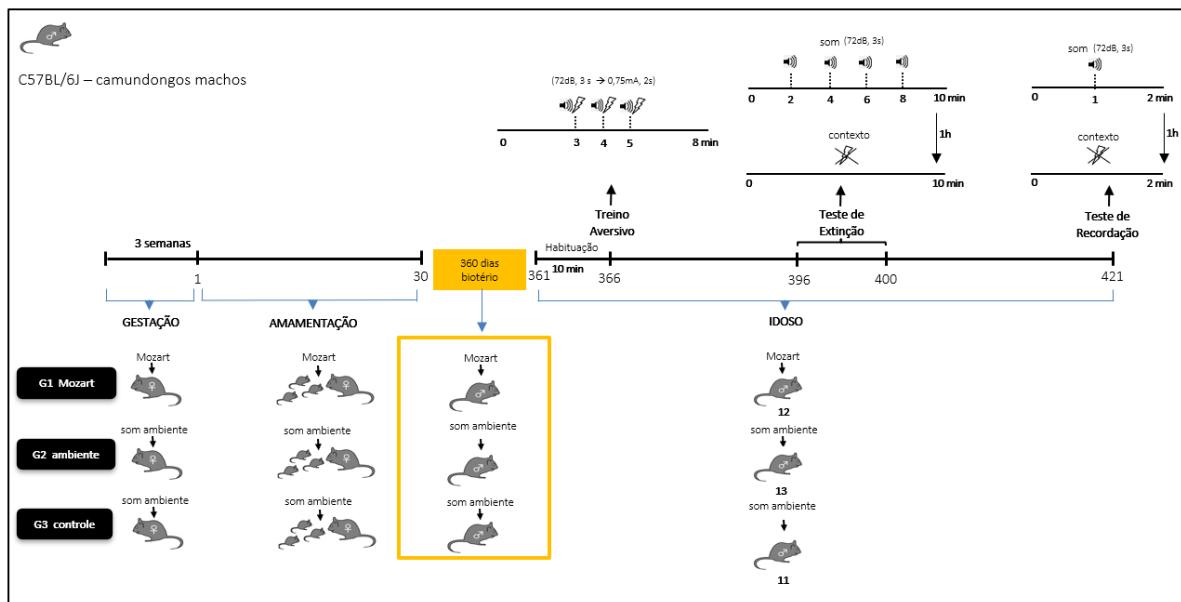
Procedimentos

A análise comportamental foi realizada no Laboratório de Neurofisiologia da Memória (LNM), como observado na Figura 1.

Exposição à música na gestação

A música escolhida foi a Sonata K448 de Mozart e foi transmitida por meio do aparelho de som da marca Knup do modelo KP-6017BH, com intensidade sonora entre 60 e 70dB, por 10 horas por dia, das 21h às 7h durante todo o período de gestação. A exposição do grupo G1-Mozart à música começou ainda na vida intrauterina e continuou até o momento do nascimento dos filhotes. Os demais grupos foram expostos ao som ambiente^{3,20,21}.

Figura 1. Desenho experimental.



Exposição à música na amamentação

Após o nascimento, as proles (cerca de quatro animais) foram mantidas em gaiolas com a respectiva mãe. A prole do grupo G1-Mozart foi exposta à música nas condições supracitadas desde o momento do nascimento até o 30º dia. Já as proles do G2-ambiente e G3-controle foram expostas ao som ambiente^{3,20,22}.

Exposição à música na fase adulta

Passado o período de amamentação, as proles foram separadas das mães e alocadas em caixas separadas, seguindo seus respectivos grupos. Esses foram expostos, do 30º dia ao 360º dia, ao mesmo ambiente sonoro que foi dado à mãe na fase de gestação e a eles durante a amamentação^{17,20,23}.

Habituação

Após o período de exposição de 360 dias ao mesmo ambiente sonoro, os camundongos, já na fase idosa, passaram por cinco dias de habituação (361º-365º), 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 camundongos foram expostos na sessão de treino de medo. A câmara foi limpa com Etanol 70% antes e após cada uso^{20,22,24}.

Treino Aversivo

No 366º dia, os camundongos dos grupos G1-Mozart e G2-Ambiente foram colocados individualmente em uma câmara de condicionamento, na qual já foram habituados, com iluminação vermelha, piso e paredes de metal, onde permaneceram por 8 minutos. Nos minutos 3, 4 e 5, os camundongos foram primeiramente expostos a um estímulo sonoro de intensidade de 72dB por 3 segundos e, logo em seguida, receberam um choque de 0,75mA nas patas por 2 segundos. Durante todo o tempo do treino, foram observados e contabilizados em segundos os comportamentos de *freezing* (congelamento) dos animais. Foi considerado congelamento quando o camundongo apresentou imobilidade da cabeça e do corpo, olhos completamente abertos e respiração rápida, significando que ele apresentou a memória do treino de medo. Já um comportamento diferente deste significou que o mesmo não

apresentou memória de medo. A presença ou não do comportamento de *freezing* foi utilizado como um parâmetro para a extinção da memória. Posteriormente, esses camundongos foram devolvidos às suas respectivas caixas. A câmara foi limpa com Etanol 70% antes e após cada uso. Os camundongos do G3-Controle não passaram por este treino de medo^{20,22,25,26}.

Teste de Extinção

Um mês (396º dia) após o treino aversivo, os animais passaram pelos testes de extinção da memória por 10 minutos, durante 5 dias consecutivos. Os camundongos foram colocados na mesma câmara usada no treino aversivo e foram mantidos nessa câmara durante 10 minutos, sem receber choque nas patas. Todavia, nos minutos 2, 4, 6 e 8, os animais ouviram o mesmo som aplicado no teste aversivo a 72dB por 3 segundos. Durante todo o tempo do teste, foram observados e contabilizados em segundos os comportamentos de *freezing* (congelamento) dos animais. Todos os três grupos experimentais passaram por esse teste^{20,22,25,26}.

Teste de Recordação

Após 21 dias do teste de extinção do medo, foi realizado o teste de recordação, no qual os camundongos foram colocados na câmara de condicionamento, já usada nos outros testes, por um período de 2 minutos sem receber os choques nas patas. No minuto 1, o animal foi exposto ao som

de 72 dB por 3 segundos e nos minutos restantes, não recebeu qualquer estímulo. Durante todo o tempo do teste, foram observados e contabilizados em segundos os comportamentos de *freezing* dos animais. Todos os três grupos experimentais passaram por esse teste^{20,25}.

Registro e Análise dos dados comportamentais

O treino aversivo, o teste de extinção da memória de medo e o teste de recordação foram gravados, armazenados e transcritos para registro dos comportamentos no Laboratório de Neurofisiologia da Memória (LNM), utilizando o programa EthoLog 2.22. Foi feita uma análise comparativa de revisão das gravações e das transcrições por dois observadores, com o intuito de garantir a validade e a fidedignidade dos registros dos dados experimentais.

Sacrifício dos Animais

Vinte e quatro horas após a realização do teste de recordação do medo, os animais foram eutanasiados pelo método de guilhotina. Para isso, houve administração dos anestésicos Xilazina (2mg/kg) e Cetamina (25mg/kg) por via intramuscular. Os animais somente foram guilhotinados após o tempo de ação das drogas, dado pela abolição dos reflexos de dor. Posteriormente, os animais foram acondicionados em sacos plásticos de cor vermelha e entregues à empresa responsável em realizar a coleta de lixo e de materiais potencialmente contaminados.

Equipamentos, materiais e espaço físico utilizados

Equipamentos e materiais: arena de habituação, caixa de condicionamento som/choque, câmera de filmagem, computador para análises comportamentais, caixa de som, extensão, medidor de decibéis, caixa de criação dos camundongos, caixa de transporte, bebedouro e programa estatístico *IBM SPSS Statistics®* e *EthoLog 2.22*.

Espaço físico: Laboratório Comportamental de Aprendizagem e Memória da Faculdade de Medicina de Itajubá e biotério da Faculdade de Medicina de Itajubá.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada no software *IBM SPSS Statistics®*, 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: $(TC*100)/480$ 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: $(TC*100)/600$ segundos, em que 600 segundos (ou seja, 10 minutos) eram a duração de toda a sessão. Já os dados brutos referentes ao TC (em segundos) dos testes de recordação para cada animal também foram transformados em porcentagem, usando-se a fórmula: $(TC*100)/120$ segundos, em que 120

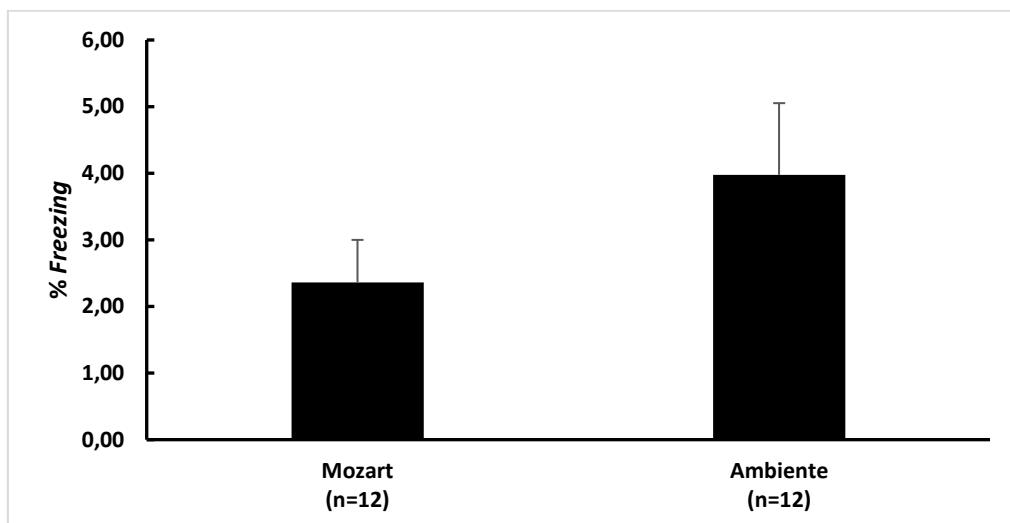
segundos (ou seja, 2 minutos) eram a duração de toda a sessão.

Todos os resultados foram apresentados como média percentual \pm erro padrão da média (EPM). Os dados relativos ao treino foram analisados por meio do teste t de Student para amostras independentes, sendo grupos (Mozart e ambiente) a variável independente. Os dados relativos aos 5 dias de testes de extinção (dia 393 ao dia 397) 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 (Mozart, ambiente e controle) como o fator entre-sujeitos. Dado que o teste para esfericidade de Mauchly foi significativo ($\chi^2(9)=48,26; p<0,001$), a correção de Greenhouse-Geisser foi realizada ($\varepsilon=0,510$). 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 independente, seguidos do teste de Bonferroni caso algum efeito significativo fosse encontrado. Foram considerados significantes $p\leq 0,05$.

RESULTADOS

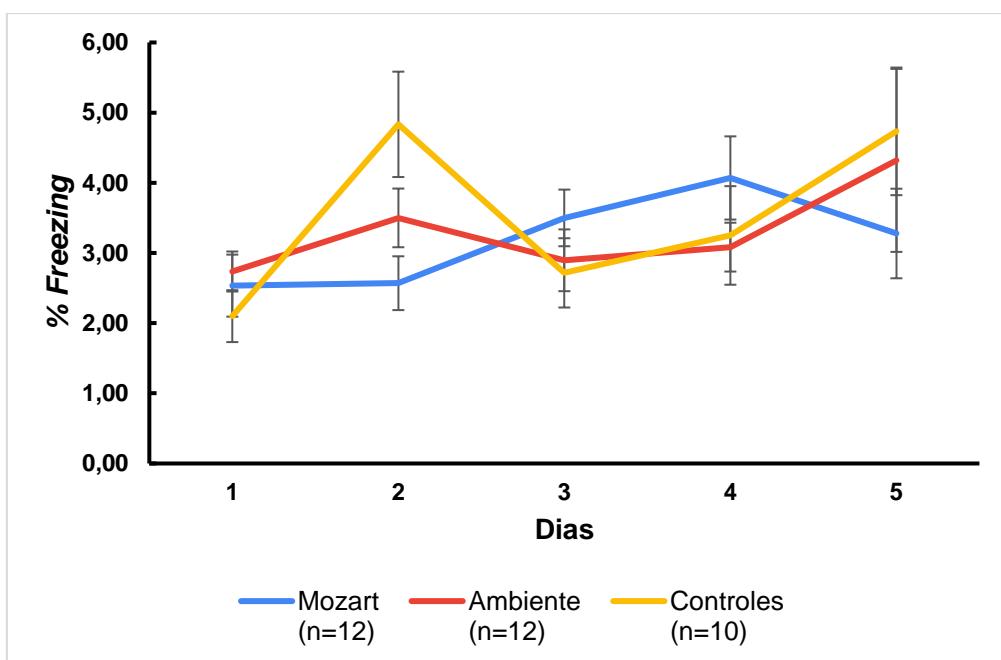
Não houve diferença significante entre grupos para a sessão de treinamento aversivo ($t(22)=1,28$; $p=0,215$; Figura 2).

Figura 2. Média (erro padrão da média) do tempo de comportamento de *freezing* (%) do treinamento aversivo ($p=0,215$).



A Figura 3 mostra as médias (erros padrão das médias) da porcentagem do tempo de *freezing* dos três grupos, ao longo dos 5 dias de sessões de extinção ao medo. Houve efeito principal dos dias ($F(2,04;63,18)=3,51$; $p=0,035$). O contraste de seguimento entre os dias 1 vs. 2 ($F(1;31)=16,45$; $p<0,001$) foi significante, indicando diferença no comportamento de *freezing* entre esses dias. Não foi verificado efeito principal dos grupos ($F(2;31)=0,23$; $p=0,797$), bem como não houve interação dias*grupo ($F(4,08;63,18)=1,67$; $p=0,168$).

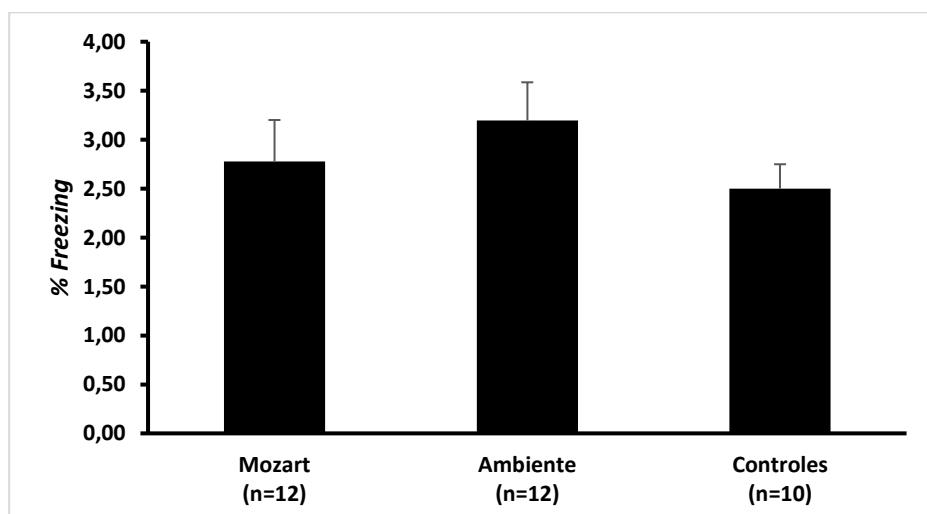
Figura 3. Média (erro padrão da média) do tempo de comportamento de freezing (%) para os 5 dias de sessões de extinção.



*efeito principal dos dias, $p<0,001$.

Por fim, não houve diferença entre grupos no teste de recordação ($F(2;31)=0,84$; $p=0,443$; Figura 4).

Figura 4. Média (erro padrão da média) do tempo de comportamento de freezing (%) da sessão de recordação ($p=0,443$).



DISCUSSÃO

Neste estudo, foi avaliada a possível influência da Sonata K.448 de Mozart na extinção da memória contextual do medo em camundongos idosos machos. Os resultados demonstraram que, no teste de extinção, houve efeito principal dos dias. O contraste de seguimento entre os dias 1vs.2 foi significante, indicando diferença no comportamento de *freezing* entre esses dias para todos os grupos. De fato, observa-se aumento no tempo de *freezing* do grupo controle, muito embora análises entre grupos não tenham sido significativas. Já em relação ao teste de recordação, não houve diferença entre os grupos. Esses resultados talvez sejam justificados pelo fato de a exposição à música, durante a vida intrauterina até a velhice, não necessariamente afete o comportamento do camundongo idoso.

Num estudo, 78 ratos Sprague-Dawley de duas semanas de idade, foram expostos à sonata de Mozart K.488 por duas horas diárias ou ao som ambiente por um período de três semanas²⁷. Posteriormente, com 60 dias de vida, foram submetidos a testes comportamentais de medo. Os resultados mostraram que os animais expostos à música apresentaram menos *freezing* do que os ratos do grupo controle²⁷. Na presente pesquisa, foram utilizados animais idosos que foram submetidos à música durante 10 horas por dia, mas não foram observadas diferenças significantes entre os grupos. Em outras palavras, o grupo Mozart não apresentou desempenho distinto com relação aos demais. Assim, sugere-se que outros trabalhos possam ser realizados

com menos tempo de exposição à música, visto que o período de 10 horas por dia durante toda a vida pode ter sido um fator estressante, gerando possível viés nos resultados obtidos.

Estudos também demonstram que camundongos idosos apresentam alterações nas funções cognitivas, assim como nos humanos. Há um impacto do envelhecimento no hipocampo do camundongo idoso quando comparado com o animal adulto, uma vez que os animais idosos apresentaram grandes déficits no aprendizado dependente do hipocampo²⁸. Outra evidência é o estudo que relacionou o envelhecimento com a presbiacusia e o declínio cognitivo em camundongos idosos. Nesta pesquisa, comparou-se a aprendizagem espacial em animais jovens, adultos e idosos, e concluiu-se que camundongos idosos possuem uma redução de sinapses no hipocampo e no córtex auditivo, corroborando que há relação entre a idade e o declínio cognitivo²⁹.

Os achados de outras pesquisas podem, assim, justificar a ausência de resultados significativos da presente pesquisa. Isso porque os camundongos idosos poderiam estar apresentando um declínio cognitivo e até mesmo presbiacusia. Com isso, sugere-se pesquisar a influência da sonata K.448 na memória contextual do medo em camundongos no início do seu envelhecimento e com menos tempo de exposição à música.

CONCLUSÕES

Conclui-se que a exposição à sonata K.448 não proporciona influência positiva na redução da resposta do medo contextual. Portanto, faz-se necessário que novos estudos sejam realizados para o esclarecimento do efeito da música na extinção da memória do medo em camundongos idosos.

REFERÊNCIAS

- 1.Bekinschtein P, Cammarota M, Igaz LM, Bevilaqua LRM, Izquierdo I, Medina JH. Persistence of Long-Term Memory Storage Requires a Late Protein Synthesis- and BDNF- Dependent Phase in the Hippocampus. *Neuron* 2007;53:261-77.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.11.025>
- 2.Bellfy L, Kwapis JL. Molecular Mechanisms of Reconsolidation-Dependent Memory Updating. *Inter J Mol Sci* 2020;21:6580.
<https://doi.org/10.3390/ijms21186580>
- 3.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. *J Neurophysiol* 2018;120:2649-53.
<https://doi.org/10.1152/jn.00586.2018>
- 4.Izquierdo I. Memórias. Est Avan 1989;3:89-112.
<https://www.revistas.usp.br/eav/issue/view/668>
- 5.Kida S. Interaction between reconsolidation and extinction of fear memory. *Brain Res Bull* 2023;195:141-4.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.02.009>
- 6.Kandel ER. The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses. *Science* 2001;294:1030-8.
<https://doi.org/10.1126/science.1067020>
- 7.Squire LR, Kandel ER. Memória: da mente às moléculas. Porto Alegre: Artmed; 2003.
- 8.Rescorla RA. Probability of shock in the presence and absence of cs in fear conditioning. *J Comp Physiol Psychol* 1968;66:1-5.
<https://doi.org/10.1037/h0025984>
- 9.Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. The hippocampus—what does it do? *Behav Neural Biol* 1992;57:2-36. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(92\)90724-i](https://doi.org/10.1016/0163-1047(92)90724-i)
- 10.Izquierdo I, Medina JH. Role of the amygdala, hippocampus and entorhinal cortex in memory consolidation and expression. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:573-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7504967/>
- 11.Kim J, Fanselow M. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 1992;256:675-7. <https://doi.org/10.1126/science.1585183>

12. LeDoux JE. Emotion Circuits in the Brain. *Ann Rev Neurosci* 2000;23:155-84. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
13. Ma L, Wang DD, Zhang TY, Yu H, Wang Y, Huang SH, et al. Region-Specific Involvement of BDNF Secretion and Synthesis in Conditioned Taste Aversion Memory Formation. *J Neurosci* 2011;31:2079-90. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5348-10.2011>
14. Wang ME, Fraize NP, Yin L, Yuan RK, Petsagourakis D, Wann EG, et al. Differential roles of the dorsal and ventral hippocampus in predator odor contextual fear conditioning. *Hippocampus* 2013;23:451-66. <https://doi.org/10.1002/hipo.22105>
15. Izquierdo I, Bevilaqua LRM, Cammarota M. A arte de esquecer. *Est Avan* 2006;20:289-96. <https://www.revistas.usp.br/eav/article/view/10194>
16. Izquierdo IA, Myskiw JC, Benetti F, Furini CRG. Memória: tipos e mecanismos – achados recentes. *Rev USP* 2013;98:9-16. <https://www.revistas.usp.br/revusp/article/view/69221>
17. Rauscher FH, Robinson KD, Jens JJ. Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurol Res* 1998;20:427-32. <https://doi.org/10.1080/01616412.1998.11740543>
18. 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 Res Bull* 2009;80:36-44. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.020>
19. Pauwels EKJ, Volterrani D, Mariani G, Kostkiewics M. Mozart, Music and Medicine. *Med Princ Pract* 2014;23:403-12. <https://doi.org/10.1159/000364873>
20. Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Shimizu E. Effects of memory age and interval of fear extinction sessions on contextual fear extinction. *Neurosci Lett* 2014;578:139-42. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.054>
21. Rauscher FH, Shaw GL, Ky CN. Music and spatial task performance. *Nature* 1993;365:611. <https://doi.org/10.1038/365611a0>
22. Xing Y, Qin Y, Jing W, Zhang Y, Wang Y, Guo D, et al. Exposure to Mozart music reduces cognitive impairment in pilocarpine-induced status epilepticus rats. *Cogn Neurodyn* 2015;10:23-30. <https://doi.org/10.1007/s11571-015-9361-1>
23. Chikahisa S, Sano A, Kitaoka K, Miyamoto KI, Sei H. Anxiolytic effect of music depends on ovarian steroid in female mice. *Behav Brain Res* 2007;179:50-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.01.010>
24. Ou LC, Yeh SH, Gean PW. Late expression of brain-derived neurotrophic factor in the amygdala is required for persistence of fear memory. *Neurobiol Learn Mem* 2010;93:372-82. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.12.003>
25. Tieppo GMS, Reis GG, Picchhai D. Mozart, Rock e a Ativação da Criatividade. *Rev Adm Contemp* 2016;20:261-82. <https://doi.org/10.1590/1982-7849rac2016140048>
26. 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;19:988-1001.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20534>

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 Res Inter 2019;2019:1-10. <https://doi.org/10.1155/2019/8740674>

28.von Bohlen, Halbach O, Zacher C, Gass P, Unsicker K. Age-related alterations in hippocampal spines and deficiencies in spatial memory in mice. J Neurosci Res 2006;83:525-31.
<https://doi.org/10.1002/jnr.20759>

29.Dong Y, Guo C, Chen D, Chen S, Peng Y, Song H, et al. Association between age-related hearing loss and cognitive decline in C57BL/6J mice. Mol Med Rep 2018;13:20406223221084833.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9118>