

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE CIÊNCIAS MORFOLÓGICAS

TESE DE DOUTORADO

**RECONHECIMENTO DE PADRÕES TEMPORO-ESPACIAIS DA RESPOSTA DO
CÓRTEX AUDITIVO HUMANO À MÚSICA**

JULIE HELLEN WEINGARTNER

Orientador: Jorge Neval Moll Neto

RIO DE JANEIRO
Março de 2019

Julie Hellen Weingartner

**RECONHECIMENTO DE PADRÕES TEMPORO-ESPACIAIS DA RESPOSTA DO
CÓRTEX AUDITIVO HUMANO À MÚSICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Morfológicas, do Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutora em Ciências Morfológicas.

Orientador: Jorge Neval Moll Neto

Rio de Janeiro
Março de 2019

Julie Hellen Weingartner

**RECONHECIMENTO DE PADRÕES TEMPORO-ESPACIAIS DA RESPOSTA DO
CÓRTEX AUDITIVO HUMANO À MÚSICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Morfológicas, do Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, em busca da obtenção do título de Doutora em Ciências Morfológicas.

Data da aprovação:

Aprovada por:

Jorge Neval Moll Neto, Dr., IDOR

Fatima Cristina Smith Erthal, Prof. Dr., IBCCF,UFRJ

Jean-Christophe Houzel, Prof. Dr., ICB, UFRJ

Claudio Dauelsberg, Prof. Dr., UNIRIO

*Essa tese é dedicada aos meus pais,
por todo amor e apoio de sempre.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Jorge Moll pela generosidade desmedida e por ser um grande exemplo de ser humano para mim. Obrigada por me acolher no IDOR e me orientar ao longo desses anos com tanto cuidado, carinho, atenção e preocupação com minha saúde. Agradeço por todos os sábios conselhos, orientações e ensinamentos e por sempre entender e acolher minhas escolhas.

Ao Rodrigo Basilio pelos ensinamentos em linguagem de programação e pelas super divertidas horas que passamos conversando juntos com a mesma máquina.

À Patricia Bado, minha primeira amiga no IDOR que desde os primeiros dias me ensinou tanto sobre o mundo da Ressonância Magnética Funcional e Neurociência.

Ao Sebastian Hoefle e Annerose Engel pelos conselhos à distância e pela contribuição maravilhosa que deixaram para os campos da Neurociência da música e Neuroimagem.

Ao membros da minha banca de acompanhamento Fatima Erthal e João Sato por todas as críticas e sugestões maravilhosas e indispensáveis durante o desenvolvimento do projeto. Sato pela parceria e por aceitar revisar a tese e Fátima por sempre aceitar participar das minhas bancas e acompanhar momentos importantes.

Aos professores Jean-Christophe Houzel, Claudio Dauelsberg, João Menezes e Cláudia Vargas por estarem presentes nesse momento e aceitarem participar da minha banca.

Aos participantes do experimento pela dedicação do seu tempo.

À Marina Carneiro, Ivanei Bramati, Bruno Raphael e Fernanda Meireles por fazerem um primoroso trabalho na super equipe técnica do LPI.

Aos amigos do IDOR Juliana Andrade, Luiza Ugarte, Bárbara Pires, Tiago Bortolini, Silvia Oigman, Theo Marins, Lucas Gemal, Fernanda Hansen, Julia Drummond, Maria Stewart, Marije Soto pelas trocas diárias.

À Debora Lima que desde sempre faz de tudo para que tudo que aconteça da melhor maneira.

A todos que de alguma forma estão presentes no meu cotidiano no laboratório: Kelvin, Lucas, Rodolfo, Conceição, Luciene, Felipe, Tati, Meninas da RM, Vanessa, Tãmanta, seguranças do 30 e do 39.

Aos mestres Ricardo de Oliveira, Fernanda Moll e Roberto Lent.

À minha família. À minha mãe Rocio Infante, pelo amor, ensinamentos, parceria incondicional e suporte diário incansável.

Ao meu pai Romildo Weingartner, por todo amor, carinho e por ser sempre um grande exemplo para mim.

Aos meus irmãos Clara, Sarah e Arthur, anjos de luz na minha vida.

À minha boadrasta Juliane Martens pela amizade, carinho e parceria.

Ao Mario da Silva pela força durante os anos de estudo.

À Mauricia Mury Alves e Julinho Silva por todo apoio desde que cheguei ao Rio.

Aos meus avós Jacira, Nielson, Marciel (em memória) e Marcelina.

Aos meus padrinhos Monica Infante, Evelin Cordeiro e Beto Celupi (em memória).

À Anna Cecilia pela amizade de uma vida.

À minha amiga Mariana Ferrão pelo amor e conversas transformadoras.

Ao meu grande mestre de piano, Rafael Vernet pelos ensinamentos preciosos.

À Gabriela Geluda pelos ensinamentos transformadores.

Ao meus amados amigos Pedro Franco, Gabriel Geszti e Felipe Habib pela forte parceria na música e na vida.

Às amigas Clara Santhana, Clara Gama, Ana Moura, Luciana Bollina, Laura Becker, Bia Dornelas.

Aos amigos e parceiros: Michel Schettert, Victor Ribeiro, Maria Vieira, Viviane Bourger, Marfa Kourakina, Guilherme Marques, Gabriel Lando, Michel Nascimento, Glauber Seixas, Pablo Arruda, Daniel Mograbi, Delia Fischer, Alfredo Del-Penho, Kiko Continentino.

A todos os meus mestres da graduação e pós-graduação.

Ao Dr. João Gustavo que removeu meu apêndice com todo cuidado e maestria em uma cirurgia de emergência há menos de dois meses da defesa da tese. À anestesista Dra. Camila por não me deixar sentir dor e à Dra. Larissa pelo rápido e preciso diagnóstico. Aos médicos que me assistiram durante minha internação: Dr. Marcelo, Maurício, Dr. Felipe, Dra. Ana, Dra. Fernanda, Dr. Gustavo. A todos da equipe do Hospital Rios D'Or pelos cuidados atenciosos. Se estou defendendo essa tese é por causa de vocês.

À FAPERJ, CNPq e IDOR.

*“A coisa mais bela que podemos experimentar é o mistério. Essa é a fonte
fundamental de toda arte e toda ciência”*
Albert Einstein

RESUMO

A música ocupa um papel central na sociedade em todas as culturas humanas. Nos últimos anos, a investigação dos correlatos neurais da música através de técnicas de classificação, identificação e decodificação de padrões cerebrais têm atraído cada vez mais a atenção dos neurocientistas. No presente estudo, participantes com experiência musical ouviram quarenta peças musicais evocativas de alegria ou ternura e realizaram duas tarefas diferentes: sentir a emoção ou realizar uma tarefa técnica (analítica) enquanto examinados por Ressonância Magnética Funcional. Através de uma análise de reconhecimento de padrões cerebrais estabelecemos modelos para as respostas hemodinâmicas cerebrais e investigamos a possibilidade de prever qual música foi ouvida pelo participante de acordo com a sua série temporal BOLD no córtex auditivo. Para isso, investigamos a consistência da resposta do córtex auditivo a uma mesma música ao longo de diferentes dias e utilizamos uma técnica de reconhecimento de padrões cerebrais por análise de similaridade com o método do vizinho mais próximo em conjunto com validação cruzada. Procuramos também caracterizar o padrão de conectividade funcional cerebral relacionado à tarefa de sentir as emoções musicais de ternura e alegria ou realizar a tarefa técnica. Para isso, investigamos o padrão de conectividade funcional do córtex auditivo com outras regiões do cérebro em resposta à música. Demonstramos haver um significativo grau de consistência intramusical do estímulo ao longo dos dias no giro temporal superior (STG) do córtex auditivo, além disso, conseguimos prever e identificar músicas com uma acurácia média de 90%. Esses resultados apontam que cada peça musical apresenta uma assinatura cerebral muito específica independentemente de categoria ou tarefa emocional. Quando analisada a interação do STG com outras regiões do cérebro, observamos um efeito de dissociação do padrão de conectividade funcional entre o STG e outras regiões entre sentir duas emoções musicais positivas distintas: para ternura com o estriado ventral bilateral e para alegria com a área motora suplementar e o STG do hemisfério oposto. Os resultados aqui apresentados podem servir de inspiração para aplicações e pesquisas futuras envolvendo reconstrução de estímulos musicais, a construção de um “*Spotify*” cerebral, terapia musical ou *neurofeedback*.

ABSTRACT

Music is an important facet of all human cultures. In the last years, investigating the neural correlates of music throughout techniques of classification, identification and decoding of brain information has attracted the attention of the neuroscientists' community. In the present study participants with musical background listened to forty musical pieces of joy and tenderness and performed two different tasks: feeling the emotion or performing a technical task (analytical) while scanned by Functional Magnetic Resonance. This research aims mainly to establish models of brain haemodynamic responses through the nearest neighbor algorithm and investigate the possibility of predicting which music was heard by the participant according to its brain signature in the auditory cortex. To do this, we investigated the consistency of the auditory cortex response to the same music over different days and used a brain pattern recognition technique by similarity analysis with the nearest neighbor method in conjunction with a cross-validation analysis. We demonstrated a significant degree of intramusical consistency of the stimulus throughout the superior temporal gyrus (STG) of the auditory cortex, in addition, we were able to predict and identify songs with an average accuracy of 90%. These results point out that each musical piece has a very specific brain signature regardless of category or emotional task. We also aimed to characterize the brain pattern of functional connectivity related to the task of feeling or not feeling the emotions of tenderness and joy while listening to music. For this, we investigated the functional connectivity pattern of communication of the auditory cortex with other regions of the brain in response to music. When analyzing the interaction of STG with other regions of the brain, we observed a dissociation effect of the functional connectivity pattern between STG and other regions between feeling two distinct positive musical emotions: for tenderness with the bilateral ventral striatum and for joy with the motor area and the STG of the opposite hemisphere. The results presented here may serve as inspiration for future applications and research involving reconstruction of musical stimuli, the construction of a cerebral Spotify, musical therapy or neurofeedback.

LISTA DE SIGLAS

STG	Giro Temporal Superior
OFC	Córtex orbitofrontal
SMA	Área Motora Suplementar
GEMS	<i>Geneva Emotional Music Scale</i>
EEG	Eletronecefalograma
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
BOLD	<i>Blood oxygenation level dependent</i>
GLM	<i>General Linear Model</i>
HG	Giro de Heschl
PP	<i>Planum Polare</i>
PT	<i>Planum Temporale</i>
VC	Validação Cruzada
PPI	Interação Psico-Fisiológica
ECM	<i>Eigenvector Centrality Mapping</i>
ROI	Região de Interesse
RMf	Ressonância Magnética Funcional
RM	Ressonância Magnética
VS	Estriado Ventral
MTG	Giro Temporal Medial
ACC	Córtex cingulado anterior
VTA	Área Tegmentar Ventral
DMN	<i>Default Mode Network</i>
DP	Desvio Padrão
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
MPB	Música Popular Brasileira
TR	Tempo de Resposta
TE	Tempo de Eco
FOV	<i>Field-of-view</i>
SENSE	<i>SENSitivity Encoding</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
GSR	<i>Galvanic Skin Response</i>
ECG	Eletronecefalograma
RETROICOR	<i>Retrospective Correction of Physiological Motion Effects</i>
AV	Peça alvo
OT	Outra peça
AAL	<i>Automated Anatomical Labeling</i>
CONN	<i>CONN toolbox</i>
FWE	<i>Familywise error-correction</i>
MIPAV	<i>Medical Image Processing, Analysis, and Visualization</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
R	Programa R
AUC	<i>Area under the curve</i>

FDR
FRIEND
Decoding

False Discovery Rate
Functional Real-Time Interactive Endogenous Neuromodulation and

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	MÚSICA, CULTURA E EMOÇÃO	16
1.2	A MÚSICA E O CÉREBRO	21
1.3	MEDINDO A ATIVIDADE CEREBRAL	23
1.4	DO AMBIENTE AO CÉREBRO.....	24
1.5	CÓRTEX AUDITIVO	24
1.6	ESTÍMULOS NATURALÍSTICOS NA NEUROIMAGEM.....	27
1.7	IDENTIFICAÇÃO E RECONHECIMENTO DE PADRÕES.....	28
1.7.1	Domínio da Música	33
1.8	OUTRAS REGIÕES ENVOLVIDAS	38
1.8.1	Área Motora Suplementar	38
1.8.2	Regiões do Sistema Fronto-mesolímbico	38
1.8.2.1	Estriado Ventral (nucleus accumbens)	39
1.8.2.2	Hipotálamo e região septal	40
1.8.2.3	Amígdala, Hipocampo, OFC e Subgenua	41
1.9	INVESTIGAÇÃO DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL	42
2	OBJETIVOS	49
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESES	49
3	MATERIAIS E MÉTODOS	51
3.1	PARTICIPANTES	51
3.2	SELEÇÃO DOS ESTÍMULOS E PROTOCOLO EXPERIMENTAL....	51
3.2.1	Instruções aos participantes	54
3.3	EXPERIMENTO	55
3.4	PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO.....	57
3.4.1	Pré-processamento de imagem e denoising	58
3.5	ALGORITMO DE CLASSIFICAÇÃO.....	59
3.5.1	Método do vizinho mais próximo	59
3.5.2	Cálculo da similaridade intra e inter-musical	60
3.5.3	Feature selection	63

3.5.2.1	Fator espacial a priori (modelo 1)	63
3.5.2.2	Fator espacial constante (modelo 2)	63
3.5.2.3	Fator espacial variável (modelo 3)	66
3.5.3	Validação Cruzada	69
3.6	ESTIMANDO A CONECTIVIDADE FUNCIONAL.....	69
3.6.1	Seleção das ROIs	70
3.6.2	Predição categórica	70
3.7	ANÁLISES ESTATÍSTICAS ADICIONAIS	71
4	RESULTADOS	72
4.1	RESULTADOS COMPORTAMENTAIS	72
4.2	CLASSIFICAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DAS PEÇAS MUSICAIS.....	76
4.2.1	Acurácia de classificação	76
4.2.1.1	Lateralização da resposta	79
4.2.2	Magnitude da consistência temporal	80
4.2.2.1	Características acústicas (<i>features</i>).....	93
4.2.3	Comparação entre os modelos	95
4.2.4	Representação dos voxels mais consistentes	97
4.3	INVESTIGANDO A CONECTIVIDADE FUNCIONAL.....	100
4.3.1	Limitação	106
4.3.2	Predição categórica (emoção ou tarefa)	106
5	DISCUSSÃO	107
5.1	OBJETIVO 1: CONSISTÊNCIA TEMPORAL	107
5.2	OBJETIVO 2: CONECTIVIDADE FUNCIONAL	110
6	CONCLUSÃO	114
7	REFERÊNCIAS	115

8	APÊNDICE	126
	APÊNDICE 1. Análise adicional de conectividade funcional.....	127
	APÊNDICE 2. Relação detalhada dos estímulos experimentais	129
	APÊNDICE 3. Consistência inter-individual dos resultados	131
9	ANEXOS	139
	ANEXO 1. Códigos de programação desenvolvidos para a tese	140
	ANEXO 2. Escalas e questionários	146
	Telas de pontuação	146
	Questionários pós-experimento	150
	ANEXO 3. Artigo 1	151
	ANEXO 4. Artigo 2	163
	ANEXO 5. Outros artigos na área de neurociência computacional.....	199
	Artigo <i>PlosOne</i>	200
	Resumo <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	211
	Artigo <i>NeuroImage Clinical</i> (em revisão)	212
	ANEXO 6. Currículo científico.....	244
	ANEXO 7. Currículo artístico/musical	245

1 INTRODUÇÃO

A música ocupa um papel central na sociedade em todas as culturas humanas (MERRIAM, 1964; WALLIN; MERKER; BROWN, 2001) e é capaz de evocar emoções excepcionalmente fortes e afetar o humor dos indivíduos de maneira contundente. Esses efeitos estão entre as principais razões para produzirmos e ouvirmos música (KOELSCH; SIEBEL, 2005). Nos últimos anos, explorar os correlatos neurais da música tem atraído cada vez mais a atenção dos neurocientistas (BRATTICO et al., 2016; CONG et al., 2013; EEROLA et al., 2013; JUSLIN, 2013; JUSLIN et al., 2014; KOELSCH, 2005, 2014, 2018; KOKAL et al., 2011; LUCK et al., 2008). No campo da neuroimagem existe uma onda crescente de estudos envolvendo classificação e reconhecimento de padrões cerebrais (ALLURI et al., 2013; CARIA et al., 2007; ÇUKUR et al., 2013; DEBETTENCOURT et al., 2015; GARRISON et al., 2013; HOEFLE et al., 2018; KAY et al., 2008; MOLL et al., 2014a; NASELARIS et al., 2009; SAARI et al., 2018; SITARAM et al., 2011, 2017; TOIVIAINEN et al., 2014). No campo acústico, a investigação do processamento musical no cérebro através de técnicas de decodificação e reconhecimento de padrões ainda é incipiente, mas muito promissora e caminha para a decodificação da informação sonora com graus de precisão cada vez maiores.

No presente estudo, participantes com experiência musical ouviram quarenta peças musicais evocativas de alegria ou ternura e realizaram duas tarefas diferentes durante quatro dias: sentir a emoção ou não sentir a emoção enquanto escaneados por Ressonância Magnética Funcional.

O primeiro e principal objetivo dessa pesquisa é investigar se é possível prever qual música está sendo ouvida pelo participante através da consistência de sua resposta cerebral no córtex auditivo. O segundo objetivo é caracterizar o padrão de conectividade funcional cerebral em humanos relacionado a sentir ou não sentir as emoções musicais de ternura e alegria.

Foram utilizadas duas abordagens para responder a essas perguntas. A primeira, investiga o padrão de atividade cerebral do participante dentro do córtex auditivo em resposta à música. Para isso, utiliza uma técnica de reconhecimento de padrões cerebrais por análise de similaridade com o método do vizinho mais próximo em conjunto com validação cruzada. A segunda, investiga o padrão de conectividade funcional do córtex auditivo com outras regiões do cérebro em resposta à música. E para isso utiliza a técnica de conectividade funcional.

A primeira abordagem consiste em comparar a série temporal da resposta cerebral a cada peça musical específica dentro do córtex auditivo ao longo dos dias. Ao compararmos duas séries temporais, estamos analisando a consistência da resposta ao longo do tempo (daí o termo ‘TEMPORAL’ referido no título da tese).

A segunda abordagem consiste em comparar a série temporal da resposta cerebral entre o córtex auditivo e outras regiões do cérebro para o conjunto de peças musicais ouvidas em suas respectivas categorias (alegria ou ternura, sentir ou tarefa técnica). Ao compararmos a série temporal da resposta cerebral entre diferentes regiões, estamos analisando a conectividade funcional e sua distribuição espacial no cérebro (daí o termo ‘ESPACIAL’ referido no título da tese).

A Figura 1 ilustra as abordagens de Consistência Temporal e Conectividade Funcional descritas acima.

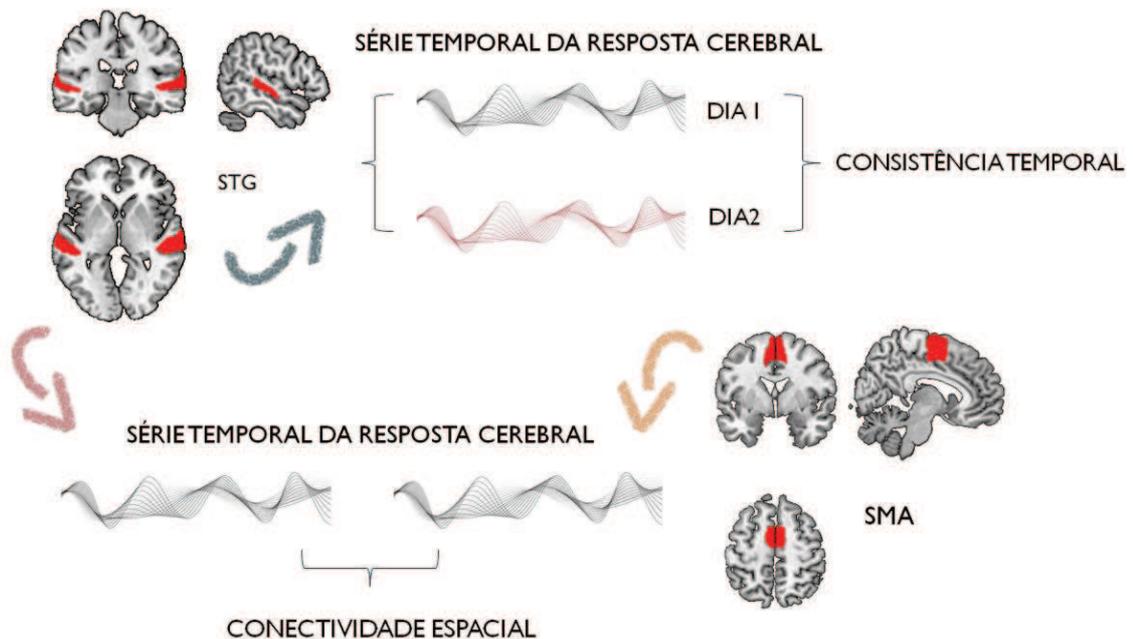


Figura 1: Esquema ilustrando as duas abordagens principais utilizadas. A Consistência Temporal compara diferentes exibições da música dentro do córtex auditivo (STG, giro temporal superior). A Conectividade Funcional compara a série temporal da música no córtex auditivo (e.g. STG) com outras regiões do cérebro (e.g. SMA, área motora suplementar). A série temporal da música aqui referida corresponde à série temporal da resposta hemodinâmica (sinal BOLD, *blood oxygenation level dependent*) do cérebro ao estímulo musical, sendo o que a direção X indica o tempo e a direção Y indica a magnitude do sinal BOLD.

1.1 Música, cultura e emoção

Os humanos são os únicos primatas que sincronizam suas vozes e movimentos espontaneamente ao fazer música ou dançar (FITCH, 2006). Esse comportamento faz parte de todas as sociedades (MERRIAM, 1964; WALLIN; MERKER; BROWN, 2001) e é observado desde a primeira infância (CIRELLI; EINARSON; TRAINOR, 2014; KIRSCHNER; TOMASELLO, 2009; KIRSCHNER SEBASTIAN; TOMASELLO, 2010). Uma possível explicação para esse comportamento humano é que a música e a dança seriam ferramentas culturais desenvolvidas para promoção da coesão e comprometimento social, aumentando a cooperação e estimulando comportamentos pró-sociais dentro de um grupo (ANSHEL; KIPPER, 1988; HURON, 2001; LOVINK, 2013; MCNEILL, 1997; REYBROUCK; EEROLA, 2017; ROEDERER, 1984). Bebês com cinco meses de idade já apreciam se mover em sincronia com a música (ZENTNER; EEROLA, 2010). Cirelli e colaboradores observaram que bebês de 14 meses de idade eram mais propensos a se engajar em um comportamento altruísta e ajudar o experimentador depois de terem movido em sincronia com o experimentador no ritmo da música (CIRELLI; EINARSON; TRAINOR, 2014). Kirschner et. al demonstraram que a produção de música em grupo promove comportamentos pró-sociais entre crianças de quatro anos de idade em comparação a crianças que interagiram sem o componente musical (KIRSCHNER SEBASTIAN; TOMASELLO, 2010).

Habilidades empáticas incluem diversos mecanismos, desde a compreensão do estado cognitivo de outrem (incluindo intenções, emoções e crenças) à interação com os outros com respostas emocionais apropriadas, como compaixão, culpa, alegria compartilhada e angústia (GREEN et al., 2012; MOREY et al., 2012; TAKAHASHI et al., 2004). A empatia também está envolvida em decisões sociais, contágio pela emoção, comportamentos altruístas e pertencimento de grupo (AVENANTI; SIRIGU; AGLIOTI, 2010; DECETY; JACKSON, 2004; FAN et al., 2011). Pesquisas recentes apontam para a influência da empatia na produção de música em conjunto (OVERY; MOLNAR-SZAKACS, 2009) e sobre a percepção da expressão emocional da música (BALTEŞ; MIU, 2014; CHAPIN et al., 2010a; WÖLLNER, 2012). Em uma metanálise recente (KOELSCH, 2014a), Koelsch categoriza as funções sociais da música em sete áreas (ou, *seven Cs*), resumidos a seguir:

- (1) O ato de fazer música incentiva a convivência com outros indivíduos. O *contato social* é crucial para os humanos, sendo o isolamento social um fator de risco e “indicador de mortalidade”.
- (2) A música naturalmente evoca mecanismos de *cognição social*.

- (3) A música pode levar a *empatia compartilhada* (do inglês, *co-pathy*), aonde indivíduos de um grupo podem ser empaticamente afetados de forma que os estados emocionais interindividuais se tornem mais homogêneos.
- (4) A música é uma forma de *comunicação*.
- (5) O ato de fazer música envolve a *coordenação de ações*.
- (6) Uma performance musical convincente de um grupo só é possível se envolver *cooperação*. Envolver-se em um comportamento cooperativo é fonte de prazer (que está associado à ativação do chamado sistema de recompensa cerebral).
- (7) A música induz maior *coesão social* de um grupo. A coesão social tem uma qualidade estética por poder ser percebida como algo belo e o engajamento em funções sociais pode levar a emoções estéticas como transcendência.

Notemos que as funções sociais da música têm um papel, não só durante a execução musical, mas também quando os indivíduos escutam música: os ouvintes automaticamente envolvem a cognição social, interpretam a música como um sinal comunicativo e muitas vezes sentem impulsos para se mover ao som da música, estimulando assim a interação social durante a escuta musical.

A música é capaz de evocar emoções excepcionalmente fortes nos indivíduos (KOELSCH; SIEBEL, 2005). O grau de sobreposição entre as emoções evocadas pela música e as emoções presentes no nosso dia a dia ainda é assunto de debate entre os pesquisadores. De qualquer forma, já existem evidências comprovando que a música pode afetar a maioria dos fatores característicos à reação emocional, incluindo sensação subjetiva, alteração fisiológica (alteração dos sistemas autônomo e endócrino), reações motoras (como sorrir) e indução à ação (dançar, cantar, bater palmas, tocar um instrumento, mesmo que mentalmente) (KOELSCH, 2014b). É interessante observar que a percepção de estruturas musicais (como as advindas do tonalismo, por exemplo) podem ter efeitos emocionais que emergem da música por si só, sem nenhuma referência de conceitos externos extra-musicais, memórias ou relações sociais (JUSLIN, 2013).

Do ponto de vista da teoria das emoções, Scherer defende a existência de duas categorias emocionais: a das emoções *estéticas* e a das emoções *utilitárias* (SCHERER, 2004). As emoções *utilitárias* seriam aquelas que englobam emoções como medo, raiva, nojo, alegria, tristeza, vergonha e culpa. Elas seriam denominadas utilitárias por facilitarem nossa adaptação a eventos que apresentem possíveis consequências ao nosso bem-estar. Tais funções adaptativas envolvem a preparação de ação (luta, fuga), aprimoramento motivacional

(alegria, orgulho), recuperação e reorientação (luto, trabalho), ou a criação de obrigações sociais, como retaliar em uma relação ou desculpar-se por algo. Já as emoções *estéticas*, englobam emoções como admiração, êxtase, arrebatamento, fascinação, sublimidade, solenidade ou grandeza. A experiência estética é definida por Kant como o prazer desinteressado (do alemão, *interesseloses Wohlgefallen*) (KANT, 2001). Essas emoções, estariam situadas no âmbito da apreciação da beleza, da arte, da música ou da própria natureza. Por mais que não afetem diretamente tomadas de decisão e ações, as emoções estéticas se manifestam de maneira concreta em alterações fisiológicas características, como olhos úmidos, alteração no batimento cardíaco e da respiração e até arrepios (GREWE et al., 2005; GREWE; KOPIEZ; ALTENMÜLLER, 2009; KOELSCH, 2014b). A apreciação estética da música é um fenômeno complexo e aparentemente variável entre indivíduos conforme fatores socioculturais, experiência e memória (SALIMPOOR et al., 2013).

Stefan Koelsch discorda parcialmente da linha de pensamento de Scherer e argumenta a importância de compreendermos que, por mais que as emoções evocadas pela música envolvam emoções estéticas, elas não são ausentes de componentes motivacionais e comportamentos direcionados à ação (KOELSCH, 2010). O pesquisador ressalta que a visão de Scherer implica que a música não seria capaz de evocar emoções cotidianas e que, portanto, não seria um modelo experimental apropriado para estudar a base neural dessas emoções. Koelsch contrapõe essa questão com o argumento que a emoção induzida pela música pode modular a atividade nas regiões do sistema límbico e paralímbico do cérebro (ALLURI et al., 2015; KOELSCH, 2014a; KOELSCH; SKOURAS, 2014; SALIMPOOR et al., 2015; SALIMPOOR; ZATORRE, 2013), as mesmas regiões observadas no processamento de emoções cotidianas. Assim, destaca a relevância da música como modelo para estudar os correlatos neurais da emoção e enfatiza ainda que a música pode fácil e fortemente evocar uma gama de emoções sutis que por vezes seriam complicadas de evocar no ambiente experimental.

Juslin tenta unir emoções estéticas e utilitárias em um único modelo, denominado BRECVEMA (JUSLIN, 2013). Juslin sugere que as emoções musicais seriam induzidas de forma paralela pelos mecanismos do BRECVEMA e o juízo estético, com o juízo estético atuando diretamente sobre o mecanismo de contágio emocional e, podendo assim, modificar a emoção induzida pela música, conforme ilustra a Figura 2. Com essa proposta, Juslin tenta conciliar a teoria das emoções estéticas e utilitárias.

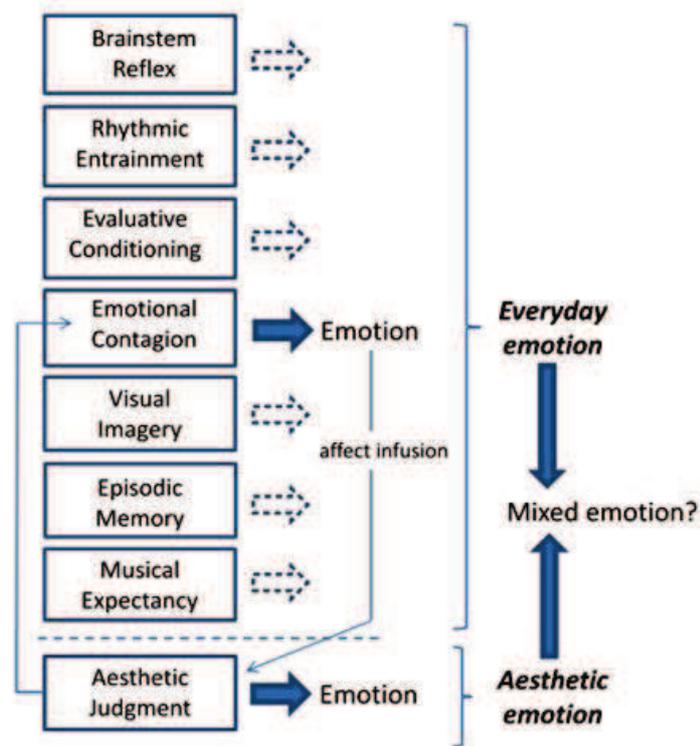


Figura 2: Indução paralela das emoções pelos mecanismos do BRECVEMA (note que as iniciais de cada mecanismo correspondem às oito letras da sigla). Juslin sugere que as emoções musicais seriam induzidas de forma paralela pelos mecanismos do BRECVEMA [reflexos do tronco cerebral, encadeamento rítmico, condicionamento avaliativo, contágio, imagética visual, memória específica, expectativa musical] e o juízo estético. O juízo estético (*aesthetic judgment*) atuaria diretamente sobre o mecanismo de contágio emocional (*emotional contagion*) podendo assim, modificar a emoção induzida pela música (*mixed emotion*). Figura extraída do artigo de Juslin et. al, 2013 (JUSLIN, 2013).

Os oito mecanismos descritos por Juslin envolvem encadeamento rítmico, condicionamento avaliativo, contágio, imagética visual, memória episódica, expectativa musical e juízo estético e estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Os oito mecanismos do modelo BRECVEMA proposto por Juslin.

Mecanismos	Descrição
Reflexos do tronco cerebral	Acionados pelo tronco cerebral por características acústicas fundamentais da música que possam sinalizar um evento potencialmente importante e urgente que precisa de atenção (sons repentinos, altos ou dissonantes ou padrões de aceleração)
Encadeamento rítmico	Pode manipular diretamente o batimento cardíaco, respiração, causar alerta e sincronizar movimentos entre indivíduos
Condicionamento avaliativo	Envolve associações e lembranças do contexto original de uma música conhecida. Uma música pode evocar certa emoção somente porque foi escutada várias vezes em contextos dessa emoção.
Contágio	Processo pelo qual uma emoção é induzida por uma peça musical porque o ouvinte percebe a expressão emocional da música e, em seguida, "imita" essa expressão internamente.
Imagética visual	Associação de imagens ou cenas relacionadas à música ou mapeamento da estrutura musical em construtos não-verbais e abstratos.
Memória episódica	É possível evocar memórias episódicas pela música e trazer emoções associadas como saudade ou nostalgia.
Expectativa musical	Quando uma característica específica da música viola, atrasa ou confirma as expectativas do ouvinte sobre a continuação da música e assim induz uma emoção
Juízo estético	Avaliação subjetiva de uma peça musical como arte baseada em um conjunto individual de critérios subjetivos

Russell em 1980, propôs um modelo em que todas as emoções podem ser interpretadas como uma combinação linear entre valência e grau de alerta (RUSSELL, 1980). Para gerar esse modelo, Russell avaliou 28 adjetivos afetivos (como: *sonolento, animado, feliz, depressivo, frustrado, entediado, sereno, calmo, relaxado*, dentre outros) com uma série de experimentos, dentro dos quais os participantes deveriam situá-los em um círculo com âncoras específicas. A maior variância dos posicionamentos foi explicada por duas principais dimensões: valência (agradável-desagradável) e grau de alerta. Esse modelo se difundiu muito desde então e tem sido muito aplicado no estudo das emoções e seus correlatos neurais.

Por mais que a maior variância entre as categorias emocionais possa ser explicada por essas duas dimensões (valência e alerta), conforme demonstrou Russell, elas são insuficientes para capturar as sutilezas das emoções musicais. Zentner et al. em 2008 demonstraram que as emoções musicais podem ser interpretadas não por duas, mas por nove dimensões principais (ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008). Para chegar a essa conclusão, Zentner analisou respostas de mais de mil participantes em diversos experimentos e então aplicou uma análise fatorial. Os nove fatores encontrados por Zentner (alegria, tensão, tristeza, ternura, encantamento, serenidade, transcendência, força e nostalgia) foram agregadas numa escala

chamada GEMS (*Geneva Emotional Musical Scale*) (ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008).

1.2 A música e o cérebro

Nos últimos anos, explorar os correlatos neurais da música tem atraído cada vez mais a atenção dos neurocientistas (BRATTICO et al., 2016; CONG et al., 2013; EEROLA et al., 2013; JUSLIN, 2013; JUSLIN et al., 2014; KOELSCH, 2005, 2014, 2018; KOKAL et al., 2011; LUCK et al., 2008). Os estudos na área da neurociência da música envolvem a investigação dos correlatos cerebrais do ritmo (JANATA; TOMIC; HABERMAN, 2012; PECENKA; KELLER, 2009), tons (SANKARAN et al., 2018), timbre (ALLURI; TOIVIAINEN, 2010), tensão e expectativa tonal (KOELSCH et al., 2008; KOELSCH; FRITZ; SCHLAUG, 2008; STEINBEIS; KOELSCH; SLOBODA, 2006), prazer (SALIMPOOR et al., 2013; SALIMPOOR; ZATORRE, 2013), valência (BLOOD; ZATORRE, 2001; KOELSCH et al., 2006), dimensões emocionais (TROST et al., 2012), influência da personalidade (PARK et al., 2013) diferenças entre músicos e não músicos (ALLURI et al., 2015, 2017; LUO et al., 2012), decodificação e predição da informação musical (HOEFLE et al., 2018; SANKARAN et al., 2018; TOIVIAINEN et al., 2014) e musicoterapia (KOELSCH, 2009).

O processamento da música ativa diversas regiões do cérebro, incluindo redes envolvidas no processamento da memória, emoções, recompensas, redes motoras e sensoriais (BHATTACHARYA; PETSCHKE, 2001; KOELSCH, 2014b; PERETZ; ZATORRE, 2005; TROST et al., 2012). Isso pode ser estimado comparando a resposta do cérebro a um estímulo de conteúdo musical com um estímulo auditivo não musical (como por exemplo, um áudio composto por ondas sonoras geradas e mixadas aleatoriamente por computador).

Trost et al. publicaram o primeiro estudo abordando o modelo dimensional de Zentner completo no estudo das dimensões musicais (ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008). Nesse estudo (TROST et al., 2012), os pesquisadores investigaram respostas cerebrais relacionadas às nove emoções musicais do GEMS descritas por Zentner (alegria, tensão, tristeza, ternura, encantamento, serenidade, transcendência, força e nostalgia) agrupando as mesmas nas quatro dimensões emocionais clássicas de Russell (valência [positiva ou negativa] + alerta [alto ou baixo]) (RUSSELL, 1980).

Trost e colaboradores observaram que emoções positivas de alto alerta (como alegria e força) correlacionaram com a ativação da ínsula e estriado ventral esquerdo e emoções positivas de baixo alerta (como ternura e nostalgia) ativaram o córtex orbitofrontal e o

estriado ventral direito. Independentemente da valência positiva ou negativa, emoções de alto alerta (incluindo tensão) ativaram áreas sensoriais e motoras, enquanto emoções de baixo alerta (incluindo tristeza) recrutaram o córtex subgenua e o hipocampo. Uma análise adicional exploratória revelou que a emoção de alegria quando comparada com as outras emoções positivas de alto alerta (encantamento e força), não apresentou diferença de ativação. Da mesma forma, ternura e serenidade tampouco apresentaram diferenças de ativação em relação às outras emoções positivas de baixo alerta (nostalgia e transcendência). Segundo Trost, ternura, serenidade e alegria parecem ser as emoções mais básicas de seus respectivos quadrantes (emoções positivas de baixo e alto alerta). Apesar de ter realizado uma refinada análise entre as categorias emocionais, Trost não comparou diretamente as emoções de ternura e alegria entre si.

Num estudo de 2010, Chapin e colaboradores tentam esclarecer os mecanismos necessários para a evocação de emoção através da música ao contrastar a mesma música tocada de duas formas diferentes: (1) expressivamente pelo artista, incluindo variações de tempo e dinâmica e (2) por um computador com as notas no tempo exato e sem variação de intensidade (CHAPIN et al., 2010b). Chapin observou que apenas a versão tocada pelo artista era capaz de ativar estruturas cerebrais relacionadas ao processamento emocional. Existe uma interação dinâmica entre o processamento neural e o estímulo musical, de maneira a gerar expectativas internas pelo compasso ou nota seguinte. Koelsch argumenta que a violação de expectativa musical pode funcionar como recompensa (KOELSCH et al., 2008; STEINBEIS; KOELSCH; SLOBODA, 2006). A violação de expectativas internas (gerada por exemplo, pela [imprevisível] interpretação pessoal do artista) seria registrada em estruturas profundas do cérebro, podendo causar reações emocionais e de alerta (KOELSCH; FRITZ; SCHLAUG, 2008).

Bogert e colaboradores (BOGERT et al., 2016) apresentaram 30 trechos musicais (de alegria, tristeza ou medo), com duração de 4 segundos cada, de trilhas sonoras de filmes de grande sucesso a indivíduos em duas condições: em uma condição, os sujeitos foram solicitados a prestar atenção ao número de instrumentos tocados no clipe (condição implícita). Na outra condição, eles foram instruídos a classificar explicitamente as emoções transmitidas pela música (condição explícita). Na condição implícita (contrastada com a explícita), os estímulos musicais ativaram bilateralmente o lóbulo parietal inferior, o córtex pré-motor, bem como áreas relacionadas à recompensa, como o núcleo caudado (estriado dorsal) e córtex ventromedial. Em contraste, as áreas pré-frontais e occipitais dorsomediais, associadas ao

reconhecimento de emoções e ao processamento cognitivo da música, estavam ativas durante o julgamento explícito das emoções musicais.

1.3 Medindo a atividade cerebral

Existem algumas técnicas que podem ser utilizadas para registrar a atividade do cérebro em funcionamento, como, por exemplo, a Eletroencefalografia (EEG), a Ressonância Magnética Funcional (RMf), a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET, *positron emission tomography*) e a Espectroscopia no Infravermelho Próximo (fNIRS, *functional near-infrared spectroscopy*). Todas essas técnicas permitem o mapeamento da atividade cerebral *in vivo* de forma não invasiva. Neste estudo foi utilizada a Ressonância Magnética Funcional para medir a atividade cerebral do participante. A RMf foi escolhida por ser uma técnica de excelente resolução espacial (na escala de alguns milímetros), o que possibilita acesso a regiões subcorticais com alta definição, fator crucial a esse estudo por estudarmos redes neurais que envolvem regiões profundas do cérebro.

Na RMf a atividade cerebral é mapeada através de variações nos níveis de oxigenação do sangue do cérebro ao longo do tempo (BOLD – *blood oxygenation level*). A análise mais convencional para processar o sinal BOLD envolve a aplicação de um modelo linear genérico (GLM), através do qual é estimado o grau de predição que seu modelo experimental (convolucionado ao padrão de resposta hemodinâmica) possui sobre o sinal BOLD observado em cada voxel do cérebro (FRISTON et al., 1995; WORSLEY; FRISTON, 1995). O GLM requer condições experimentais extremamente bem controladas para sua aplicação, o que muitas vezes afasta o contexto experimental das experiências cotidianas. Para lidar com estímulos cada vez mais realistas e naturalísticos, estão surgindo outras formas de análise do sinal BOLD, que vão desde a conectividade funcional, até modelos de aprendizado de máquina (VAROQUAUX; THIRION, 2014) como reconhecimento de padrões, redes neurais, codificação e decodificação. Ainda não existem muitos programas que implementem análises de neurociência computacional e algoritmos na área de Neuroimagem. Nosso grupo disponibilizou recentemente um programa de acesso aberto para reconhecimento de padrões cerebrais e *neurofeedback*, chamado FRIEND [*Functional Real-time Interactive Endogenous Neuromodulation and Decoding*] (BASILIO et al., 2015). O FRIEND foi aplicado recentemente em dois estudos de minha co-autoria que estão em anexo a essa tese (MOLL et al., 2014a, ZAHN et al., *in press*). Existem também algumas bibliotecas que possibilitam acesso a métodos de neurociência computacional comumente utilizados (BISCHL et al., 2016; COLLOBERT; KAVUKCUOGLU; FARABET, 2011; HEBART; GÄRGEN; HAYNES,

2015; KING, 2009; MENG et al., 2016; PEDREGOSA; WEISS; BRUCHER, 2011; SCHROUFF et al., 2013). No presente estudo, os algoritmos utilizados foram desenvolvidos internamente em linguagem de programação do Matlab®, estão documentados e abertamente disponíveis para usufruto da comunidade científica.

1.4 Do ambiente ao cérebro

Para chegar ao cérebro, o som que vem do ambiente passa primeiramente pelo ouvido interno, aonde se situa a cóclea, uma pequena estrutura em forma de espiral (DALLOS; LIBERMAN, 1992). Essa estrutura é responsável pela conversão dos sons em sinais neurais que serão transmitidos através do nervo auditivo até o cérebro. Essa conversão dos sons em sinais se dá a partir de vibrações mecânicas detectadas por células sensoriais especializadas (ciliadas). Estas células ciliadas são organizadas de acordo com o campo de intensidade e frequência (tonotopia, do grego: *tono* = frequência; *topos* = lugar)). Na audição normal, tons de baixa frequência estimulam as fibras no ápice da cóclea e tons de frequência alta estimulam as fibras nervosas na base da cóclea (ROBLES; RUGGERO, 2001). Basicamente, a cóclea funciona como um compilador de frequências sonoras, sendo que a informação sonora é transmitida por ela em paralelo por vários canais de frequência. Os sinais decodificados pela cóclea seguem pelo nervo auditivo para os núcleos cocleares (no tronco cerebral) que, em seguida, comunicam com o colículo inferior do mesencéfalo e outros núcleos no tronco cerebral. Nessa etapa do processamento, o estímulo auditivo é capaz de induzir as primeiras reações como sobressalto. Por fim, o tálamo recebe as projeções do colículo inferior e as projeta bilateralmente ao córtex auditivo através do corpo geniculado medial. (SAENZ; LANGERS, 2014). O colículo inferior também projeta diretamente para a regiões do sistema fronto-mesolímbico, como a amígdala, o *nucleos accumbens*, córtex orbitofrontal e cíngulo anterior (KOELSCH, 2014a). O sistema auditivo evoluiu filogeneticamente do sistema vestibular, que situa-se no ouvido interno e é responsável pela detecção de movimentos do corpo e manutenção do equilíbrio nos vertebrados (KOELSCH, 2014a).

1.5 Córtex Auditivo

O córtex auditivo humano vem sendo estudado há mais de um século e até hoje não existe um modelo completo de sua organização cortical (LANGERS; VAN DIJK, 2012). Embora haja um enorme consenso na literatura sobre a identificação de gradientes de frequência ao longo do giro de Heschl (HG), a interpretação dos mapas ainda é discutida.

mergulhadas no interior da fossa Sylviana. Essas estruturas em conjunto compreendem o lobo temporal superior. Figura retirada de Poeppel et. al, 2000 (POEPPEL; HICKOK, 2000).

Os sistemas sensoriais tendem a apresentar representações fidedignas da organização dos epitélios sensoriais periféricos (KAAS, 1997). Neurônios no córtex visual, por exemplo se dispõem na superfície do córtex de maneira que podem ser diretamente mapeados na retina (retinotopia). De maneira similar, o córtex somatosensorial apresenta representações de várias partes do corpo (*homunculus*, somatotopia). No sistema auditivo, múltiplas progressões tonotópicas podem ser encontradas em subdivisões dos núcleos auditivos no tronco cerebral, diencéfalo, tálamo e córtex auditivo (SAENZ; LANGERS, 2014).

Para além da tonotopia, a representação de sons complexos é ainda muito pouco compreendida. Há evidências, por exemplo, de uma representação específica para instrumentos musicais que seria distinta da representação para vozes humanas (LEAVER; RAUSCHECKER, 2010). Existem representações de alta ordem no córtex auditivo. No entanto, pouco se sabe sobre os caminhos de processamento neural do som após a tonotopia, sobre quais características seriam processadas de forma sequencial ou em paralelo e como, por fim, aconteceria a percepção acústica completa de um som (MOEREL, 2013).

Em uma metanálise que visa revisar estudos de neuroimagem funcional que estudam os correlatos cerebrais de emoções evocadas pela música, Koelsch destaca dois *clusters* de ativação no córtex auditivo (giro de Heschl e STG) sublinhando o papel do córtex auditivo na rede límbico-atencional em emoções evocadas pela música (KOELSCH, 2014a). A organização tonotópica do Giro Temporal Superior (STG) já foi observada em várias espécies como pássaros, roedores, primatas e outros mamíferos (SAENZ; LANGERS, 2014). O STG é uma região associada a integração sensorio motora (Figura 3) (CALVERT; THESEN, 2004; POEPPEL; HICKOK, 2000). Robins defende que estímulos emocionais *versus* não emocionais podem apresentar diferentes respostas ao longo do STG (ROBINS; HUNYADI; SCHULTZ, 2009). O que ele observou foi que integração do material audiovisual emocional é neuroanatomicamente dissociável da integração audiovisual por si e localizada na parte anterior do STG. Sabe-se que o córtex auditivo hospeda uma abundância de conexões anatômicas com estruturas cerebrais límbicas e paralímbicas (KOELSCH; SKOURAS; LOHMANN, 2018; YETERIAN; PANDYA, 1998). No entanto, o significado funcional dessas projeções ainda é amplamente desconhecido (KOELSCH; SKOURAS; LOHMANN, 2018; YETERIAN; PANDYA, 1998). A noção de conexão entre o córtex auditivo e a atividade emocional é apoiada em estudos de neuroimagem funcional que relatam, por

exemplo, diferenças de atividade em regiões auditivas durante diferentes condições emocionais usando vocalizações afetivas (FRÜHHOLZ; TROST; KOTZ, 2016) e música (KOELSCH, 2014a). Uma evidência para o envolvimento funcional do córtex auditivo no processamento emocional é que o giro de Heschl é responsivo à dissonância sensorial dos estímulos acústicos (FISHMAN; VOLKOV, 2001), uma característica acústica que também é conhecida por provocar reações emocionais (FRITZ et al., 2009; GOSSELIN et al., 2006; KOELSCH et al., 2006). Isso sugere que o córtex auditivo desempenha um papel na geração de prazer / desprazer em resposta a sons. No entanto, regiões corticais auditivas envolvidas no processamento de som afetivo ainda são incompletamente descritas (FRÜHHOLZ; TROST; KOTZ, 2016).

Trost observou que estímulos musicais de alto alerta (e.g. alegria, tensão, força, encantamento) ativam bilateralmente o STG (TROST et al., 2012). Wiethoff e colaboradores encontraram que a ativação do STG está correlacionada com a percepção do grau de alerta da fala (WIETHOFF et al., 2008). Zatorre encontrou que características temporais cruciais para o entendimento da fala são representadas preferencialmente no giro temporal esquerdo, enquanto o giro temporal direito apresentaria maior sensibilidade para detecção de padrões espectrais (ZATORRE; BELIN; PENHUNE, 2002). Já Price encontrou ativação no STG bilateral comparando os estímulos de fala *versus* não fala e melodia *versus* tons (PRICE; THIERRY; GRIFFITHS, 2005). Comparações diretas entre fala e processamento de melodia, falharam em mostrar diferenças significativas no lobo temporal esquerdo ou direito, apesar do consenso geral de que a fala envolve o hemisfério esquerdo mais do que o direito, e a música envolve o hemisfério direito mais do que o esquerdo (POEPEL; HICKOK, 2000; ZATORRE; BELIN; PENHUNE, 2002). Norman-Haignere observou maior ativação no STG à música em comparação com outros sons de ambiente, como natureza ou fala (NORMAN-HAIGNERE; KANWISHER; MCDERMOTT, 2015).

1.6 Estímulos naturalísticos na neuroimagem

A livre apresentação de filmes, música, livre discurso, programas de TV, áudio-livros são alguns exemplos de estímulos naturalísticos utilizados em neuroimagem. A utilização desses estímulos é algo recente no campo da neuroimagem por RMf e vem crescendo muito nos últimos anos (BEN-YAKOV et al., 2012; GOLLAND et al., 2007; HASSON; MALACH; HEEGER, 2009; SILBERT et al., 2014). Em geral, os protocolos mais tradicionais de RMf envolvem a utilização de estímulos altamente controlados que se situam,

na grande maioria das vezes, longe da realidade cotidiana. Em geral, as respostas cerebrais nesse caso são promediadas entre diversas apresentações curtas de um estímulo (como, por exemplo nos desenhos *event-related*), principalmente para aumentar a relação sinal-ruído do dado funcional. No entanto, alguns pesquisadores apontam que essa promediação pode causar a perda de informações importantes, já que os padrões da resposta cerebral ao longo do tempo contêm informações complexas capazes, inclusive, de discriminar diferentes estímulos (HASSON et al., 2008; HASSON; MALACH; HEEGER, 2009). Existem estudos mostrando que as respostas a estímulos naturais são altamente dependentes do contexto em muitas regiões do cérebro (BEN-YAKOV et al., 2012; ÇUKUR et al., 2013), o que não pode ser capturado pela promediação de estímulos mais convencionais. Nesses casos, as respostas prototípicas relacionadas a eventos nem sequer existiriam para estímulos individuais, de modo que as respostas médias para o mesmo estímulo dentro de diferentes contextos poderiam até piorar o sinal-ruído efetivo. A análise que utilizamos no presente estudo envolve estímulos naturalísticos focando na configuração temporal de eventos únicos e contínuos a nível de voxel, abordando informações que não seriam detectadas usando métodos-padrão de média de eventos relacionados. Esperamos que esses estímulos evoquem atividade altamente consistente e seletiva no córtex auditivo, apesar da natureza aparentemente complexa e menos controlada da tarefa com estímulos naturalísticos, conforme aponta Golland para estímulos audiovisuais (GOLLAND et al., 2007).

1.7 Identificação e Reconhecimento de padrões

O reconhecimento de padrões cerebrais é um método utilizado na identificação, classificação e reconstrução de estímulos naturalísticos na neuroimagem. As técnicas de classificação baseiam-se no padrão de atividade observado em vários voxels para prever qual condição de estímulo ou tarefa o sujeito está realizando. Técnicas de classificação são capazes de distinguir entre um número de estados específicos, por exemplo, se o participante se ele ouviu uma música evocativa de ternura ou alegria. Para decodificar informações mais avançadas sobre o estado mental de uma pessoa, estudos recentes avançaram para além da classificação, aplicando a identificação para identificar a partir de um conjunto de imagens potenciais a imagem específica que o sujeito viu, por exemplo. Ou, no nosso caso, identificar a peça musical ouvida pelo participante dentro de um total de 40 peças de diferentes categorias emocionais. Em uma etapa mais avançada, estudos no campo visual, mostram que

é possível reconstruir o estímulo apresentado ao participante através da atividade evocada no córtex visual, reconstruindo a imagem real que foi vista, em vez de simplesmente escolher a imagem de um conjunto pré-determinado.

No domínio da Ressonância Magnética Funcional existe uma onda crescente de estudos envolvendo reconhecimento de padrões cerebrais na identificação e classificação de estímulos naturalísticos (ALLURI et al., 2013; CARIA et al., 2007; ÇUKUR et al., 2013; DEBETTENCOURT et al., 2015; GARRISON et al., 2013; HOEFLE et al., 2018; HUTH et al., 2012, 2012; KOUSH et al., 2015; MITCHELL et al., 2008b; MOLL et al., 2014a; ROTA et al., 2009; SAARI et al., 2018; SANTORO et al., 2014a; SITARAM et al., 2011, 2017; TOIVIAINEN et al., 2014; VAROQUAUX; THIRION, 2014; ZOTEV et al., 2011). Dentre esses estudos, os mais avançados em volume de dado coletado e precisão de decodificação envolvem o campo visual e semântico (HUTH et al., 2016; LESCROART; STANSBURY; GALLANT, 2015; NASELARIS et al., 2015). Huth e colaboradores em 2016 mapearam sistematicamente a seletividade semântica em todo o córtex cerebral usando uma modelagem voxel a voxel com dados de ressonância magnética funcional coletados enquanto sete participantes ouviram horas de histórias narrativas. Os pesquisadores conseguiram construir um mapa semântico a nível cortical mostrando que o sistema semântico é organizado em padrões complexos e criar um atlas detalhado, disponibilizado online no *website*: <http://gallantlab.org/huth2016/> (acesso em 06/02/2019). Para isso os pesquisadores extraíram características (i.e. *features*) de interesse dos estímulos e então utilizaram um modelo de regressão para determinar como cada *feature* modula a resposta BOLD de cada voxel do cérebro (HUTH et al., 2016). O mesmo grupo mostrou anos antes (ÇUKUR et al., 2013) que a focalização da atenção em diferentes aspectos de um estímulo visual naturalístico (vídeo sobre cenas cotidianas), altera a representação cortical da informação sensorial em humanos. Os pesquisadores analisaram horas de dado funcional coletados de cinco participantes e observaram que muitos voxels do córtex occipito-temporal e fronto-parietal mudaram seu ajuste de acordo com a categoria do alvo atencional específica (carros, pessoas ou visualização passiva), sugerindo que a atenção altera dinamicamente a representação visual para otimizar o processamento de objetos comportamentalmente relevantes durante a visão natural. Os mapas de representação semântico-atencional podem ser explorados no *website* <http://gallantlab.org/brainviewer/cukuretal2013/> (acesso em 06/02/2019). Em um desses estudos, um dos primeiros no domínio visual, Kay e colaboradores (KAY et al., 2008) usaram sinais de RMf para reconstruir as imagens visualizadas por dois participantes. Para isto, cada imagem foi descrita num modelo hierárquico de *wavelets* de Gabor com mais de dois mil

parâmetros representando localização, frequência espacial e orientação do campo receptivo de cada vóxel e então decodificada de acordo com a atividade BOLD respectiva observada por vóxel. Os dois sujeitos apresentaram 92% e 72% de acurácia para a identificação correta da imagem, considerando que cada imagem foi exibida treze vezes durante o treinamento. Com a apresentação de uma única exibição da imagem no treinamento, a acurácia de classificação caiu para 51% e 32%. O reconhecimento de padrões cerebrais no campo visual está num estágio tão avançado que é possível, inclusive reconstruir imagens visualizadas pelo participante através de sua ativação no córtex visual do mesmo (KAY; GALLANT, 2009; NASELARIS et al., 2009), Figura 4.

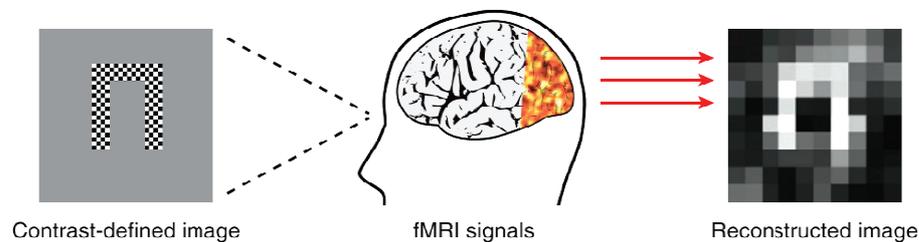


Figura 4: Esquema de um dos primeiros estudos de reconstrução de imagem visual (MIYAWAKI et al., 2008). Padrões de tabuleiro de xadrez piscando foram mostrados para cada sujeito (*contrast-defined image*) enquanto os sinais de ressonância magnética funcional foram registrados a partir do córtex visual. Os sinais registrados (*fMRI signals*) foram então usados para reconstruir as imagens que os sujeitos tinham visto (*reconstructed image*). Figura retirada de (KAY; GALLANT, 2009).

Nishimoto e colaboradores foram um passo além (Figura 5), demonstrando ser possível reconstruir trechos de filme assistidos pelos participantes através de sua respectiva atividade no córtex visual (NISHIMOTO et al., 2011a).

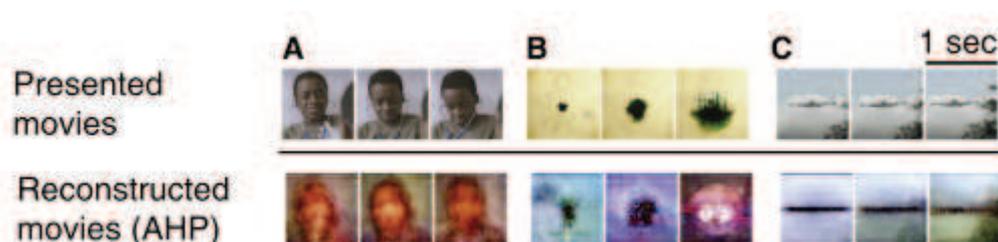


Figura 5: Reconstrução de estímulos visuais contínuos no córtex visual (*reconstructed movies*). Ao todo foram escaneados três participantes em Ressonância Magnética Funcional enquanto apresentados a trechos de filmes (*presented movies*). O modelo utilizou o espaço de informações de *features* visuais de Gabor para modelar a resposta BOLD prevista para cada vóxel. Os pesquisadores utilizaram uma base com 18 milhões de trechos de vídeos de 1 s selecionando os cem trechos mais prováveis de terem evocado o sinal observado para reconstruir a imagem alvo. A média entre esses 100 trechos obteve a melhor acurácia de reconstrução, que ficou em torno de 30% para os três sujeitos resultando numa reconstrução visualmente semelhante ao estímulo original. O valor da acurácia foi obtido correlacionando entre estímulo original e estímulo reconstruído no espaço das *wavelets* de Gabor. Figura modificada de Nishimoto et. al, 2011 (NISHIMOTO et al., 2011b).

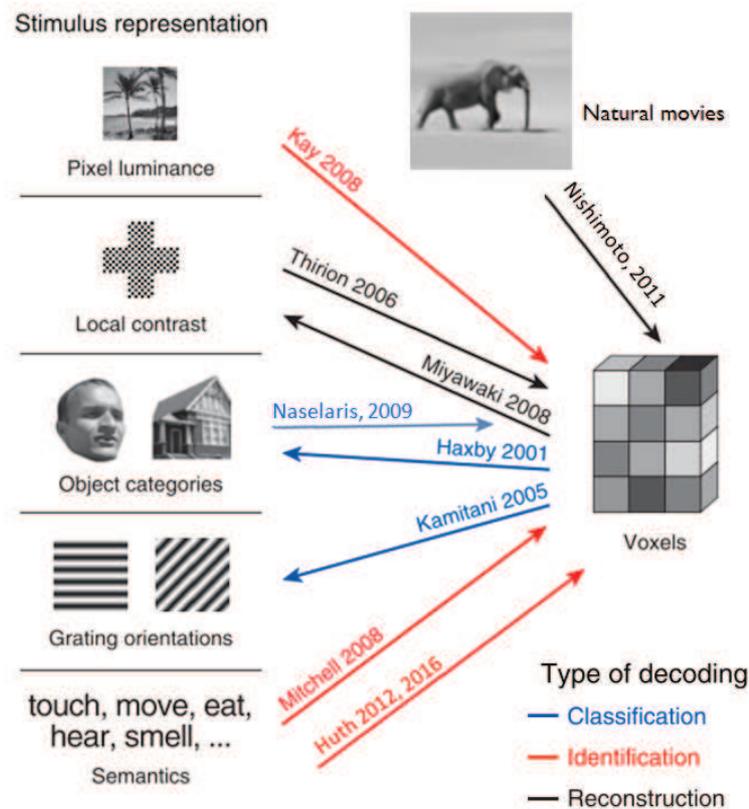


Figura 6: Principais estudos de decodificação visual. Alguns estudos mapeiam a atividade cerebral do estímulo diretamente (setas da direita para a esquerda) e, em seguida, realizam a decodificação. Outros estudos primeiro mapeiam características físicas do estímulo na atividade cerebral (setas da esquerda para a direita) e então realizam a decodificação por meio de um procedimento reverso. Os estudos também diferem no tipo de representação de estímulo utilizado. Alguns estudos operam sobre o estímulo bruto (isto é, valores de luminância de pixel), enquanto outros operam em várias informações do estímulo. Essas informações incluem o cálculo do contraste em regiões locais do estímulo, usando rótulos que representam diferentes categorias de objetos ou orientações e representando o estímulo em termos de um conjunto de bases semânticas. Finalmente, os estudos diferem em classificar (*classification*), identificar (*identification*) ou reconstruir imagens (*reconstruction*). Figura modificada de Kay et al., 2009 (KAY; GALLANT, 2009).

No campo da emoção, um dos principais estudos é o de Kassam e colaboradores, que classificaram e ranquearam nove emoções distintas num estudo envolvendo aprendizado de máquina, reconhecimento e decodificação de padrões cerebrais (KASSAM et al., 2013). Atores profissionais foram solicitados a se autoinduzirem nove estados emocionais (raiva, nojo, inveja, medo, felicidade, luxúria, orgulho, tristeza e vergonha) enquanto escaneados pela RMf. Os pesquisadores demonstraram, através da utilização de um classificador Gaussiano (*Gaussian Naïvo Bayes*), a capacidade de identificar e ranquear emoções específicas experimentadas por um indivíduo com acurácia bem acima da chance com base na: (1) ativação neural do mesmo indivíduo em outros ensaios, (2) na ativação neural de outros indivíduos que experimentaram ensaios semelhantes e (3) na ativação neural do mesmo

indivíduo para um tipo qualitativamente diferente de indução de emoções. A decodificação de padrões cerebrais também pode ser realizada em alguns casos em tempo real, tornando-se uma ferramenta útil para a realização do *neurofeedback* (CARIA et al., 2007; DEBETTENCOURT et al., 2015; GARRISON et al., 2013; MOLL et al., 2014c), técnica de neuromodulação endógena através da qual o próprio participante aprende a controlar sua atividade cerebral.

No domínio auditivo existem alguns estudos que investigam representações de sons através de técnicas de neurociência computacional (resumidos na Tabela 1-2). Mitchel e colaboradores, em um dos primeiros estudos dessa área, construíram um modelo computacional que é capaz de prever a resposta neural (em RMf) associada a palavras que ainda não foram apresentadas ao participante (MITCHELL et al., 2008a). Os pesquisadores treinaram o modelo com uma combinação de dados de um de texto com trilhões de palavras e dados fMRI observados associados à visualização de várias dúzias de substantivos concretos. Uma vez treinado, o modelo prevê a ativação de RMf para milhares de outros substantivos concretos no corpo do texto, com precisão altamente significativa.

Santoro e colaboradores (Tabela 1-2) realizaram o primeiro estudo aplicado a sons reais que mostrou que técnicas de reconhecimento de padrões e codificação permitem a estimação de modelos computacionais no córtex auditivo (SANTORO et al., 2014b). Nesse estudo, os pesquisadores investigaram o processamento neural além da tonotopia com diferentes modelos. Os pesquisadores utilizaram RMf de 3T e 7T e os indivíduos escutaram sons variados (vozes humanas, animais, instrumentos musicais, da natureza e de ferramentas) com duração de 1s. Nesse experimento, os sons poderiam ser modulados temporalmente ou espectralmente (frequência). Os pesquisadores modularam tanto a frequência quanto a temporalidade dos estímulos. A modulação temporal permite investigar quais neurônios respondem melhor à modulação da amplitude em uma frequência específica, enquanto a modulação de frequência permite investigar neurônios que respondem melhor a múltiplas frequências. Foram montados alguns modelos considerando as duas modulações juntas ou separadas. O desempenho dos modelos foi avaliado por um esquema de classificação dos sons de teste. Como o som correto muitas vezes não atingiu a maior predição entre todos os sons testados, a classificação dos sons foi feita através de um ranqueamento, sendo que um desempenho superior ao nível de chance representa uma acurácia maior que 50%. Os pesquisadores encontraram uma acurácia máxima de 65% para a máquina de 3T e de 78% para a máquina de 7T e encontraram que o modelo combinado com duas modulações (temporal e espectral) foi superior ao modelo com somente uma das duas modulações ou ao

modelo tonotópico, indicando que as informações temporais e espectrais se complementam na fina codificação de sons no córtex auditivo.

1.7.1 Domínio da música

A investigação do processamento musical no cérebro através de técnicas de reconhecimento de padrões ainda é um campo incipiente, apesar de estar crescendo rapidamente. Um dos primeiros estudos nessa linha foi o de Alluri e colaboradores em 2013 (Tabela 1-2) que avaliou a predição da resposta cerebral ao estímulo utilizando músicas de diferentes gêneros (de rock à música clássica) (ALLURI et al., 2013). Esse estudo mostrou que a atividade cerebral pode ser predita a partir de um conjunto de características musicais e conseguiu generalizar essa capacidade de predição entre gêneros musicais e grupos de participantes. A validação cruzada entre estímulos musicais e grupo de participantes permitiu identificar uma região do giro temporal superior direito, englobando o planum polare e o giro de Heschl, como a estrutura central que processa características acústicas complexas de peças musicais de vários gêneros, com ou sem letra. O STG (giro temporal superior) foi a região que apresentou maior capacidade de predição. Outras regiões, como a área motora suplementar, giro frontal superior, opérculo rolandico, precuneus, giro pós-central e parietal, também apresentaram capacidade preditiva, mas com menor valor estatístico. Para melhor avaliar a generalização dos modelos, o procedimento de validação cruzada foi estendido incluindo um outro conjunto de dados com respostas contínuas de RMf de participantes treinados musicalmente com um tango argentino. No protocolo experimental desse estudo, os participantes ouviram *medleys* de 15 minutos de duração construídos a partir de trechos de várias músicas diferentes. Características acústicas da música (*features musicais*) foram extraídas e convoluídas com a resposta hemodinâmica. Os componentes principais das características musicais foram estimados por *voxel* e por música e então usados para prever a atividade cerebral de outras músicas.

Em um estudo seguinte, do mesmo grupo (Tabela 1-2), Toivainen e colaboradores investigaram a direção oposta de codificação e decodificação (TOIVAINEN et al., 2014). Enquanto Alluri utilizou as características acústicas da música para prever a atividade cerebral, Toivainen utiliza o padrão de resposta cerebral para prever as características acústicas. Das seis características musicais consideradas (brilho, atividade, complexidade timbral, densidade, ritmo e tom), cinco foram significativamente preditas para a maioria dos participantes. Algumas características, inclusive, obtiveram melhor acurácia com somente 4% dos *voxels*, o que pode ser interpretado como uma representação econômica (esparsa) dessas

características. Áreas no giro temporal superior, giro de Heschl, *Rolandic operculum* e cerebelo contribuíram para a decodificação das características timbrais. A complexidade timbral apresentou *clusters* maiores por volta do giro de Heschl, simétricos bilaterais. Para a decodificação da característica rítmica, foi encontrado predominantemente o giro temporal superior bilateral, o giro de Heschl direito e o hipocampo. Essa característica apresentou um padrão mais distribuído, com contribuições de cíngulo anterior e posterior e giro frontal inferior, indo na direção medial orbital. A característica tonal não pôde ser significativamente prevista, sugerindo uma maior variabilidade inter-individual.

Saari e colaboradores num estudo de 2018 (Tabela 1-2), foram capazes de prever a categoria do participante (músico ou não músico) de acordo com sua atividade cerebral ao ouvirem músicas de diferentes gêneros enquanto escaneados pela Ressonância Magnética Funcional (SAARI et al., 2018).

Hoefle e colaboradores (Tabela 1-2) publicaram em um artigo recente, a capacidade de prever a atividade cerebral no córtex auditivo do participante a partir dos *features* musicais de cada peça (HOEFLE et al., 2018). Os pesquisadores primeiramente mapearam as características musicais no cérebro, as modelaram com suas características acústicas (*features* musicais) e em seguida decodificaram novas peças a partir da atividade cerebral. O modelo foi treinado com 38 das músicas ouvidas e testado em duas peças que ficaram de fora do treinamento do algoritmo. Os dados foram testados com validação cruzada. Foi investigada a influência da duração dos estímulos e da extensão espacial (número de voxels) na acurácia de decodificação. A atividade cerebral para as duas músicas de teste foi predita com base em um modelo estimado, sendo que uma música foi identificada corretamente quando a música alvo foi melhor predita pelas suas características acústicas do que pelas características de uma outra música. O conjunto de 21 características acústicas foi utilizado numa regressão linear múltipla para modelar a atividade cerebral (sinal BOLD). Os resultados observados indicam que a acurácia inicial, utilizando apenas um ponto no tempo e dois voxels, esteve próximo do nível de chance (50% para a identificação binária). Adicionando mais voxels e mais pontos progressivamente no tempo, a acurácia aumentou e atingiu níveis bem acima da significância estatística de 62,5% (estabelecido com testes de permutações) para 300 voxels e 23 pontos no tempo. Especialmente, o modelo melhora de forma substancial no início e satura depois de aproximadamente 100 voxels. Foi investigado quais regiões anatômicas contribuíram mais para a identificação. Em cada iteração, os voxels foram selecionados de acordo com as correlações de predições do treino (validação cruzada interna). Os voxels mais utilizados, isto é, os voxels com a melhor posição se concentram no giro de Heschl e outras regiões auditivas secundárias como por exemplo o planum

temporale, planum polare e giro temporal posterior e anterior. Outras regiões como o giro temporal médio, giro supramarginal e pólo temporal contribuíram menos para a identificação. Em resumo, os pesquisadores observaram uma maior precisão do modelo linearmente relacionada à duração do estímulo e para a extensão espacial foi observado um ponto de desempenho ideal na curva de modelagem. Os pesquisadores também ressaltam que a entropia de Shannon (uma das características acústicas [*features*] musicais utilizadas), é um fator importante para a modelagem, já que aumenta a acurácia de decodificação até 95%.

Enquanto a maioria dos estudos acima citados utiliza um modelo de extração de *features* do estímulo para modelar a resposta cerebral, no presente estudo foi utilizada uma técnica de reconhecimento de padrões que utiliza como referência a própria série temporal BOLD da resposta cerebral à música em si, sem depender da extração de características acústicas dos estímulos. A série temporal BOLD da música é utilizada como parâmetro de comparação com a série temporal BOLD de outras músicas, o que, além da classificação, permite a identificação das peças musicais pelo método do vizinho mais próximo – algo que até hoje não foi realizado no domínio da música. Nesse contexto, o presente estudo visa contribuir para a elucidação do papel do córtex auditivo secundário e da consistência de sua resposta à música, mais especificamente do STG.

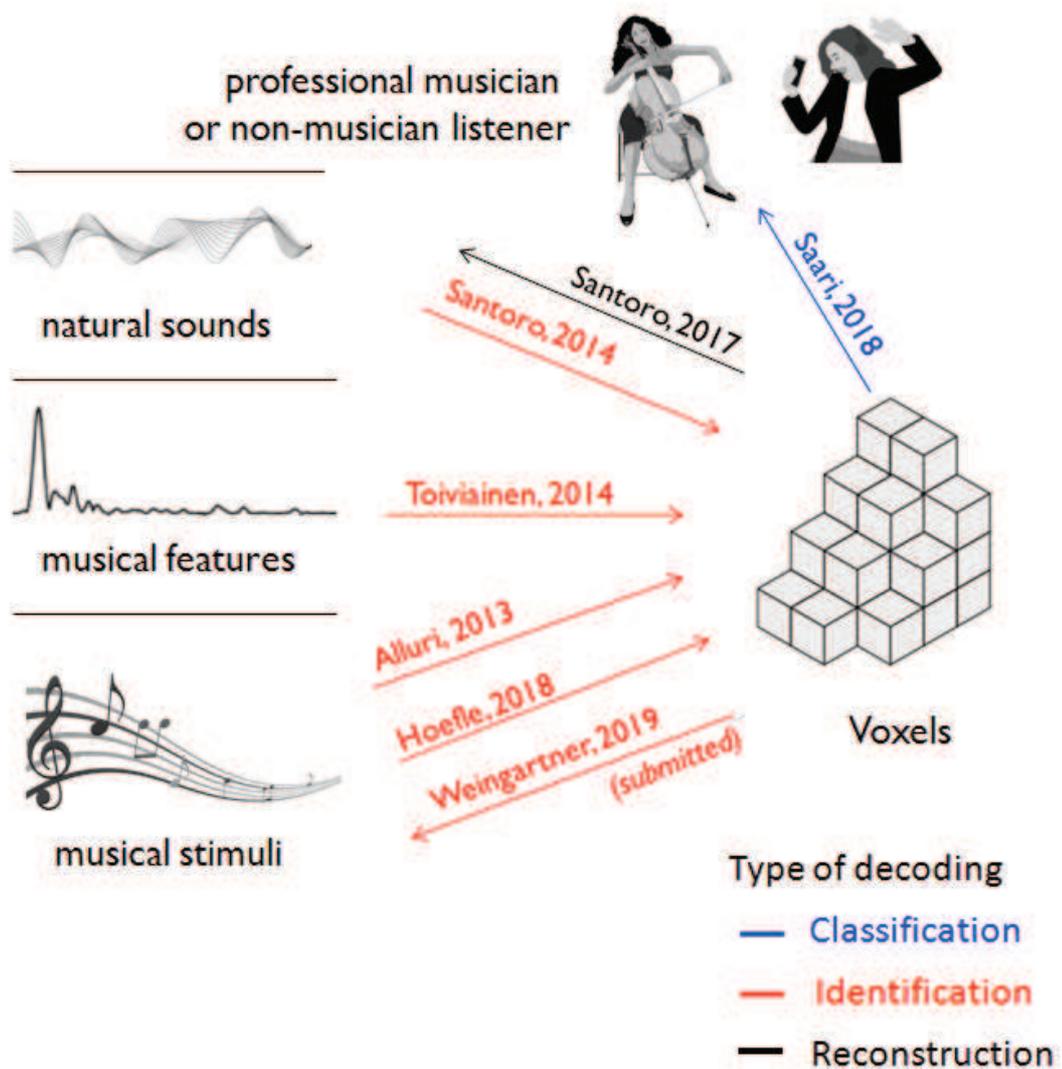


Figura 7: Principais estudos de decodificação auditiva. Alguns estudos mapeiam a atividade cerebral diretamente do estímulo (setas da direita para a esquerda) e, em seguida, realizam a decodificação simplesmente avaliando o mapeamento. Outros estudos primeiro mapeiam características físicas do estímulo na atividade cerebral (setas da esquerda para a direita) e então realizam a decodificação por meio de um procedimento reverso. Os estudos também diferem no tipo de representação de estímulo utilizado (sons naturais, características acústicas, música ou categoria). Finalmente, os estudos diferem em classificar (*classification*) ou identificar (*identification*) o estímulo ou categoria. Figura livremente inspirada no esquema de Kay e colaboradores (KAY; GALLANT, 2009).

Tabela 1-2: Principais estudos abordando técnicas de neurociência computacional em fMRI nos domínios semântico/auditivo (VC = Validação Cruzada)

1° autor (ano)	Número de participantes	Horas de estímulo por participante	Quantidade total de dados (em horas de estímulo)	Domínio	Predição	Estímulos	Modelo	Validação
Mitchell (2008)	9	1.6 hr	14.6 hr	Semântico	Ranqueamento do estímulo, predição do padrão cerebral	Palavras	Etiquetas Semânticas com HRF: Regressão linear múltipla	VC entre estímulos
Huth (2012)	5	2 hr	10 hr	Semântico	Predição de várias categorias (mapeamento do espaço semântico dos vóxeis)	Filme	Etiquetas Semânticas, HRF com Resposta ao Impulso Infinito: Regressão <i>ridge</i>	VC via bootstrap. Componentes na representação semântica
Çukur (2013)	5	2 hr	10 hr	Semântico, Atenção	Mapeamento do espaço semântico dos vóxeis modulado pela atenção	Filme	Etiquetas Semânticas, HRF com Resposta ao Impulso Infinito: Regressão <i>ridge</i>	VC via bootstrap. Avaliação de mudança nos mapeamentos devido à atenção
Santoro (2014)	5	1.3 hr (3T) 1.25 hr (7T)	6.6 hr (3T) 6.25 hr (7T)	Auditivo	Predição da resposta cerebral ao estímulo	Sons variados	Filtros modulatos por tempo e frequência, HRF com Resposta ao Impulso Finito: Regressão <i>ridge</i> .	VC entre runs – Identificação do mesmo conjunto de estímulo (3T)
Alluri (2013)	11	30 min	5.5 hr	Música	Predição da resposta cerebral ao estímulo	Pop (Beatles), Tango e Música Clássica	Características Musicais com Double Gamma HRF: Regressão por componentes principais	VC entre estímulos e grupo de participantes
Toiviainen (2014)	15	15 min	3.75 hr	Música	Decodificação de Características Musicais	Pop (Beatles)	Características Musicais com Double Gamma HRF: Regressão Lasso	VC entre sujeitos
Hoefle (2018)	6	2.13 hr	12.8 hr	Música	Predição da resposta cerebral e classificação binária do estímulo	Vários estilos musicais	Características Musicais com Double-gamma HRF: Regressão múltipla (erros quadrados, <i>ridge</i> e <i>Glmnet</i>)	VC entre estímulos
Saari (2018)	36	24 min	14.4 hr	Música	Predição da categoria do participante (músico ou não músico)	Rock, Tango e Música Clássica	Características Musicais com Double Gamma HRF: Regressão por componentes principais	VC entre runs
Presente estudo	6	2.13 hr	12.8 hr	Música	Predição da peça alvo a partir da resposta cerebral	Vários estilos musicais	<i>Fingerprinting</i> com HRF por análise de similaridade (<i>nearest neighbour</i>)	VC entre estímulos

1.8. Outras Regiões envolvidas

1.8.1. Área Motora Suplementar

Além do córtex auditivo, o processamento musical recruta diversas outras regiões cerebrais (KOELSCH, 2014a). A percepção do ritmo na música, por exemplo, provoca respostas na área motora suplementar (SMA) e pré-SMA, córtex pré-motor (BENGTSSON et al., 2009; BRETT; GRAHN, 2007; CHEN; PENHUNE; ZATORRE, 2008; SCHUBOTZ; FRIEDERICI; YVES VON CRAMON, 2000) e núcleos da base (BRETT; GRAHN, 2007; SCHUBOTZ; FRIEDERICI; YVES VON CRAMON, 2000). Trost encontrou maior ativação dos circuitos motores para emoções musicais altamente prazerosas de alto alerta, como alegria e força (TROST et al., 2012). Essas emoções, na música, tipicamente impulsionam a ação de se mover ou dançar. Inclusive, crianças pequenas tendem a apresentar movimentos rítmicos induzidos pela música principalmente associados a emoções positivas (ZENTNER; EEROLA, 2010). Os efeitos de alerta (ou ‘atividade’, *arousal*) da música dependeriam de aspectos rítmicos e dinâmicos que podem interagir com processos motores conduzidos por esses circuitos motores encontrados por Trost e outros pesquisadores (GRAHN; BRETT, 2007).

A área motora suplementar (SMA) é uma região que tem se mostrado o centro do planejamento motor (NACHEV; KENNARD; HUSAIN, 2008) e está ativa durante a audição e o desempenho da música. Essa região e a pré-SMA estão envolvidas na programação motora cognitiva complexa e preparação de planos de ação voluntários, como por exemplo, dançar (KOELSCH, 2014a; NACHEV; KENNARD; HUSAIN, 2008). Não obstante, impulsos para se mover ao som da música envolvem resposta da SMA (KOELSCH, 2014a). A área motora suplementar é encontrada ativa em resposta a estímulos musicais sincronizados em comparação um *baseline* de estímulos sonoramente aleatórios (KOKAL et al., 2011). Estudos indicam que além de seu papel na produção do movimento, da SMA e os gânglios da base podem mediar a percepção da pulsação (BRETT; GRAHN, 2007). Tanaka e colaboradores observaram uma reconfiguração dinâmica da rede da SMA durante execução musical imaginada. Os pesquisadores propõem que a rede cerebral que envolve a SMA como núcleo central construa “a representação interna da execução musical”, integrando informações multimodais necessárias à execução.

1.8.2 Regiões do sistema fronto-mesolímbico

Outro conjunto de regiões importantes para o processamento de estímulos musicais pelo cérebro compreendem as regiões do sistema fronto-mesolímbico, já que estruturas de

regiões fronto-basais, subcorticais e do tronco cerebral estão envolvidas em funções relacionadas ao processamento de uma série de emoções (BAXTER; CHIBA, 1999; CALDER; LAWRENCE; YOUNG, 2001; DOLAN, 2002; MEGA et al., 1997; PHILLIPS et al., 2003; ROBBINS; EVERITT, 1996). Regiões desse sistema envolvem o estriado ventral, hipotálamo e área septal, córtex subgenua, área tegmentar ventral, amígdala e hipocampo. Estudos demonstram que o prazer relacionado a ouvir música está associado à atividade do circuito mesolímbico dopaminérgico (KOELSCH, 2014b). A resposta à música no sistema fronto-meso-límbico já foi observada, inclusive, em bebês recém nascidos (PERANI et al., 2010). O processamento subcortical de sons dá origem não apenas a sensações auditivas, mas também a respostas musculares e autonômicas, e a estimulação de neurônios motores e neurônios autônomos por batimentos de baixa frequência pode contribuir para o ímpeto humano de "mover-se ao ritmo" (PHILLIPS-SILVER; TRAINOR, 2005). Essa seção ressalta alguns dos principais achados sobre a atuação de regiões do sistema límbico no processamento de emoções e em resposta à música.

1.8.2.1 Estriado Ventral (*nucleus accumbens*)

O *nucleus accumbens* situa-se no estriado ventral e é uma estrutura do sistema límbico conhecida por estar associada a estímulos prazerosos, expectativa de recompensa e saliência do estímulo (KNUTSON et al., 2001; LEVITA; DALLEY; ROBBINS, 2002; MANNELLA; GURNEY; BALDASSARRE, 2013; SALGADO; KAPLITT, 2015). Estudos apontam que a música é capaz de ativar essa região especialmente quando associada a respostas emocionais altamente prazerosas, inclusive para músicas desconhecidas (BLOOD; ZATORRE, 2001; BROWN; MARTINEZ; PARSONS, 2004; KOELSCH et al., 2006). Brown e colaboradores encontraram maior ativação do *nucleus accumbens* em resposta a músicas agradáveis desconhecidas aos participantes em comparação a uma condição de *resting* (sem música) (BROWN; MARTINEZ; PARSONS, 2004). Menon comparou estímulos musicais com áudios aleatórios gerados por computador em não músicos e encontrou conectividade aumentada do estriado ventral com outras regiões do sistema límbico (incluindo a região septo-hipotalâmica), paralímbico e lobo temporal. Koelsch encontrou ativação no *nucleus accumbens* ao comparar músicas agradáveis (músicas prazerosas de alegria) com músicas desagradáveis (dissonâncias das músicas originais geradas pelo computador) (KOELSCH et al., 2006). Salimpoor e colaboradores (SALIMPOOR et al., 2013) mostraram que o nível de atividade nessa região e sua conectividade com o córtex auditivo, e com o córtex pré-frontal ventromedial e orbitofrontal podem prever o nível de prazer evocado por determinada música

no participante. Trost encontrou o estriado ventral, além da área tegmentar ventral da ínsula com atividade correlacionada a valência positiva e emoções agradáveis na música (como alegria e encantamento) (TROST et al., 2012). No entanto, ao contrastar todas as emoções positivas (alegria, ternura, encantamento, transcendência, nostalgia, força e serenidade), com todas as emoções negativas (tensão e tristeza) independentemente do seu grau de alerta, Trost não encontrou nenhuma região comumente ativada por essas emoções de valência positiva. Esse achado corrobora com o modelo de Zentner (ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008) indicando que um modelo bidimensional não seria suficiente para categorizar as emoções musicais. Trost encontrou que a ativação do estriado ventral estava relacionada tanto a valência positiva quanto ao nível de alerta. As emoções positivas de baixo alerta (e.g. ternura) ativaram preferencialmente o estriado ventral direito, enquanto as emoções positivas de alto alerta (e.g. alegria), ativaram preferencialmente o estriado ventral esquerdo.

1.8.2.2 Hipotálamo e região septal

O hipotálamo e a ínsula parecem estar envolvidos na regulação de respostas autonômicas e fisiológicas a estímulos emocionais prazerosos (MENON; LEVITIN, 2005). A área septo-hipotalâmica, que conecta-se ao hipotálamo pelo feixe prosencefálico medial, e o córtex subgenual exercem um papel importante sobre a atividade hipotalâmica adjacente atuando no controle da liberação de ocitocina e vasopressina, hormônios que representam um papel importante para situações de apego social (ANDARI et al., 2010; INSEL; YOUNG, 2001; KOSFELD et al., 2005; NELSON; PANKSEPP, 1998). Já foi demonstrado que a administração de ocitocina a humanos aumenta a confiança e cooperação em interações econômicas (KOSFELD et al., 2005). O córtex subgenual e a região septo-hipotalâmica adjacente são encontrados ativos quando humanos veem fotos dos seus próprios bebês ou parceiros (BARTELS et al., 2005).

Krueger et al., em 2007, demonstraram o envolvimento da região septo-hipotalâmica no estabelecimento de relações de confiança entre indivíduos. Essas estruturas subcorticais estão altamente interconectadas com regiões corticais, incluindo o córtex pré-frontal (ALLMAN; HAKEEM; WATSON, 2002; GREEN et al., 2006), região chave para possibilitar sofisticados níveis de cooperação social (FEHR; FISCHBACHER, 2004; INSEL; YOUNG, 2001; MOLL et al., 2005; NELSON; PANKSEPP, 1998).

Estudos anteriores mostraram que danos na região septo-hipotalâmica promovem um aumento em agressão predatória e alterações no comportamento sexual de humanos e animais (BISHOP; ELDER; HEATH, 1963; IRVIN et al., 1990).

As emoções afiliativas, que incluem sentimentos como culpa, ternura, compaixão e afeto, representam um componente importante para o comportamento moral e a empatia (MOLL et al., 2005) e estão associadas a redes cerebrais fronto-subcorticais (DEPUE & MORRONE-STRUPINSKY; MOLL et al., 2012) que são seletivamente recrutadas em emoções afiliativas (ternura, afeto, culpa, compaixão) em comparação a emoções não afiliativas, como raiva/indignação ou nojo, independentemente de valência emocional positiva ou negativa (MOLL et al., 2012b). Num estudo de Moll e colaboradores, o córtex subgenua e a região septo-hipotalâmica adjacente foram encontrados ativos na condição de doação à instituições de caridade (seja ela custosa ou não custosa) quando comparada à condição de pura recompensa pessoal financeira. As emoções afiliativas dependem dessa rede pré-frontal septo-hipotalâmica (MOLL et al., 2011; PANKSEPP, 2011; ZAHN et al., 2009a, 2009b).

Nosso grupo vêm estudando a função da região septo-hipotalâmica no contexto das emoções afiliativas e no presente estudo visa também investigar seu papel em resposta às emoções musicais positivas de ternura e alegria.

1.8.2.3 Amígdala, Hipocampo, OFC e Subgenua

A amígdala é uma região que está funcionalmente conectada ao córtex auditivo (lobo temporal), hipocampo, nucleus accumbens, giro parahipocampal, corpo geniculado medial, ínsula e córtex orbitofrontal (BLOOD; ZATORRE; EVANS, 1999; KOELSCH, 2010) e é considerada um centro de comunicação que pode iniciar, modular, sustentar e terminar respostas emocionais. Ela é conhecida por processar emoções relacionadas a ameaça, como medo ou raiva (BRIERLEY; SHAW; DAVID, 2002; COSTAFREDA et al., 2008; PHAN et al., 2002).

A amígdala foi encontrada em alguns estudos respondendo a estímulos musicais de valência negativa (e.g. música triste ou desagradável), principalmente em sua porção basolateral (KOELSCH et al., 2006; MITTERSCHIFFTHALER et al., 2007). Porém, ela parece estar também relacionada à percepção de valência positiva e alegria na música, com distinções entre suas subregiões (núcleo central, regiões superficial e basolateral) (BAUMGARTNER et al., 2006; BLOOD; ZATORRE, 2001; BLOOD; ZATORRE; EVANS, 1999; BRATTICO et al., 2011; BROWN; MARTINEZ; PARSONS, 2004; KOELSCH, 2014a; KOELSCH; FRITZ; SCHLAUG, 2008; KOELSCH; SKOURAS, 2014; SALIMPOOR et al., 2013). Devido a evidências contraditórias em termos de valência (positiva ou negativa), foi proposto que a amígdala contribui para redes emocionais separadas (SALIMPOOR; ZATORRE, 2013). Trost não observou nenhum efeito na amígdala em seu estudo (TROST et

al., 2012). É possível que essa região responda a eventos breves da música como transições inesperadas ou transgressões harmônicas (KOELSCH et al., 2008).

O hipocampo foi encontrado em diversos estudos envolvendo emoções musicais. Porém, assim como a amígdala, ainda é uma região que apresenta resultados contraditórios, pois já foi associado tanto a estímulos musicais desagradáveis, dissonantes ou de baixa resposta de condutância da pele (do inglês *chills*, ou arrepio) (BLOOD; ZATORRE, 2001; BROWN; MARTINEZ; PARSONS, 2004; KOELSCH et al., 2006; MITTERSCHIFFTHALER et al., 2007), quanto a estímulos musicais positivos (BROWN; MARTINEZ; PARSONS, 2004; KOELSCH et al., 2007; TROST et al., 2012). Músicas conhecidas que trazem lembranças podem recrutar essa região (WILKINS et al., 2014).

Koelsch sugere que essa região responda ao aspecto afetivo da música (KOELSCH, 2010, 2014a). Já Trost se contrapõe a essa especificidade já que em seu estudo essa região não foi encontrada seletivamente para a emoção de ternura. Trost sugere que a atividade hipocampal esteja mais relacionada a geração de estados calmos e introspectivos, pois essa região apareceu ativa para todas as emoções de baixo alerta (ternura, serenidade, nostalgia, transcendência e tristeza) (TROST et al., 2012).

O córtex orbitofrontal (OFC) é uma região paralímbica relacionada a processamento de recompensa e afeto positivo e foi encontrada seletivamente para as emoções musicais de valência positiva e baixo alerta por Trost (TROST et al., 2012). Blood encontrou maior ativação do córtex orbitofrontal e subgenuar de acordo com o grau de agradabilidade da música (BLOOD; ZATORRE; EVANS, 1999).

O córtex subgenuar e o hipocampo foram encontrados por Trost como regiões com atividade correlacionada a emoções de baixo alerta (e.g. ternura, serenidade, nostalgia, tristeza) independentemente de valência (TROST et al., 2012). No entanto Janata encontrou o córtex préfrontal ventromedial incluindo o subgenuar como correlacionado à valência positiva das músicas e saliência autobiográfica (JANATA, 2009).

1.9 Investigação da Conectividade Funcional

Existem poucos trabalhos em RMf que analisam a conectividade funcional entre regiões do cérebro durante o processamento emocional da música. Esses trabalhos estão listados na Tabela 1-3 e sublinhados com a cor rosa. Na Tabela 1-3 também são listados outros estudos de conectividade funcional cujo foco não é o processamento da emoção.

Luo et. al, em 2012 mostraram que o córtex auditivo exerce um papel importante em modular as diferenças de conectividade observadas entre músicos e não músicos (LUO et al.,

2012). Nesse estudo, Luo et. al encontraram maior conectividade em músicos em relação a não músicos entre o córtex auditivo e a área motora primária bilateral, o córtex somatosensorial esquerdo e as áreas visuais primária e secundária esquerdas. Em 2014, o mesmo grupo estendeu a análise para o cérebro inteiro e encontraram que a rede de saliência (*saliency network*) era mais dominante em músicos em relação a não músicos (LUO et al., 2014).

Alluri et al., em 2015 encontraram que músicos, em relação a não músicos, apresentam maior conectividade de regiões subcorticais (amígdala, hipocampo e estriado ventral esquerdo) com a área motora suplementar (SMA), córtex ventromedial, regiões ventrolaterais e cerebelo (ALLURI et al., 2015). Não houve diferença da conectividade do estriado ventral direito entre os grupos, o que corrobora com a ideia de que a experiência musical não modula redes de recompensa mesocorticolímbicas. Por outro lado, foi encontrada uma maior rede de conectividade entre o estriado ventral esquerdo em músicos em relação a não músicos, o que pode indicar que a experiência musical modula o aspecto de recompensa da música seletivamente no hemisfério esquerdo. Em 2017 Alluri estendeu essa pesquisa mostrando que os *hubs* de conectividade de regiões sensoriomotoras é maior em músicos comparado a não músicos e que músicos que começaram mais jovens apresentam maior centralidade no córtex auditivo e regiões relacionadas à atenção, emoção e processamento somatosensorial e processamento não verbal da fala (ALLURI et al., 2017).

Salimpoor e colaboradores (SALIMPOOR et al., 2013) demonstraram ser possível prever o valor atribuído à recompensa de ouvir música de acordo com o grau de conectividade funcional entre o estriado ventral (nucleus accumbens) e o córtex auditivo, amígdala ou córtex ventromedial pré-frontal num desenho experimental em que os participantes poderiam comprar a música com seu próprio dinheiro, caso a desejassem ouvir novamente. O nível de atividade no estriado ventral sozinho também foi capaz de prever o mesmo resultado.

Menon em 2005 avaliou a resposta cerebral a estímulos musicais naturalísticos (música clássica) quando comparados a áudios aleatoriamente gerados por computador (MENON; LEVITIN, 2005). Menon encontrou que as respostas do estriado ventral (nucleus accumbens) estavam fortemente correlacionadas com a resposta da área tegmentar ventral, apontando para uma associação entre a liberação de dopamina e a resposta do nucleus accumbens à música. As respostas no nucleus accumbens e no hipotálamo também foram fortemente correlacionadas entre os indivíduos, sugerindo um mecanismo pelo qual ouvir música agradável evoca reações fisiológicas. A conectividade efetiva por uma análise de PPI (*Psychophysiological Interaction*), confirmou esses achados e mostrou uma interação entre o

nucleus accumbens com o hipotálamo, ínsula, córtex orbitofrontal e giro temporal medial e superior direitos mediada pela área tegmentar ventral.

Liu e colaboradores em 2017 elaboraram um experimento em que o participante deveria ouvir a música em condições diferentes: passivamente ou avaliar a música (por exemplo, pontuando o quanto ela é agradável ou não) (LIU et al., 2017). Liu observou maior conectividade subcortico-auditiva durante escuta atenta não avaliativa (passiva). Quando foi solicitado aos participantes que decidissem explicitamente se gostavam ou não gostavam do trecho musical, foi observada a conectividade entre dois outros *clusters*: uma incluindo áreas relacionadas ao processamento auditivo e observação de ação, e o outro compreendendo estruturas de ordem superior envolvidas no processamento visual. Os resultados indicaram que o julgamento avaliativo explícito tem impacto na conectividade neural subcortico-auditiva (giro parahipocampal, ínsula, amígdala, tálamo, hipocampo e córtex auditivo) durante o processamento afetivo da música, com diminuição da conectividade subcortico-auditiva durante o julgamento avaliativo explícito e o aumento das conexões entre as regiões audio-motoras e relacionadas à atenção.

Wilkins et al. avaliaram a diferença dos padrões de conectividade do cérebro em resposta a ouvir músicas preferidas (escolhidas pelo próprio participante), músicas não familiares ou músicas familiares. Os pesquisadores mostraram que ouvir uma música favorita altera a conectividade entre as áreas auditivas do cérebro e o hipocampo e induz uma maior integração da *default mode network*, um circuito que predomina quando o participante não está engajado em nenhuma tarefa específica (WILKINS et al., 2014). Kramonik e colaboradores (KARMONIK et al., 2016) encontraram um aumento na ativação cerebral global e conectividade funcional e maior fluxo de informações durante a audição de música (seja ela música familiar, não familiar ou favorita) quando em contraste com audição de trechos falados (com emoção, sem emoção ou de uma língua desconhecida).

Koelsch et al. investigaram a diferença da resposta cerebral a músicas alegres (música instrumental de vários estilos) e assustadoras (trilhas de filme de suspense ou video-games) (KOELSCH; SKOURAS, 2014). Para isso, os pesquisadores utilizaram uma análise de ECM (*Eigenvector centrality mapping*) e identificaram três fortes centros de integração da comunicação no cérebro para alegria comparada ao medo: o nucleus accumbens no estriado ventral, o hipotálamo e a amígdala (superficial e basolateral), mostrando que essas regiões funcionam como centros computacionais para alegria. A partir disso, analisaram o padrão de conectividade de cada um desses centros com o restante do cérebro por uma análise de conectividade funcional ROI-*voxel*. A amígdala (superficial) mostrou conectividade funcional

durante a alegria com o tálamo mediodorsal e o nucleus accumbens, sugerindo que essas regiões modulam o comportamento de abordagem em resposta a sinais sociais positivos, como música alegre. O corpo estriado foi funcionalmente conectado durante a alegria com a amígdala (basolateral), o córtex pré-motor, as áreas 1 e 7a, o hipocampo, a ínsula e o córtex cingulado, mostrando que os processos sensório-motor, atencional e emocional convergem no estriado durante a percepção musical. E o hipotálamo mostrou conectividade funcional durante a alegria com hipocampo e o tálamo mediodorsal, sugerindo que a atividade endócrina do hipotálamo é modulada pela atividade hipocampal e talâmica durante períodos prolongados de emoção evocada pela música.

O padrão de conectividade cerebral de compositores durante o processo de composição foi explorado por Lu e colaboradores (LU et al., 2015). Os pesquisadores encontraram um aumento da conectividade funcional entre o córtex cingulado anterior, o giro angular direito e o giro frontal superior bilateral durante a composição. Durante a composição foi observada também uma diminuição conectividade funcional de redes primárias no lobo occipital bilateral e córtex pós-central bilateral. Baseados nesses achados, os pesquisadores sugerem que haja um estado cerebral específico de criação musical, no qual a integração das áreas visuais e motoras primárias não é necessária. Em vez disso, os neurônios dessas áreas são recrutados para melhorar a conectividade funcional entre córtex cingulado anterior e a *default mode network* para planejar a integração de notas musicais com emoção.

Grahn e colaboradores investigaram a diferença do processamento cerebral de estímulos auditivos ritmados e não ritmados. Os pesquisadores encontraram uma maior conectividade entre o putamen (no corpo estriado) e a área motora suplementar, o córtex pré-motor e o córtex auditivo para estímulos ritmados em comparação a estímulos não ritmados (GRAHN; ROWE, 2009).

Num estudo de integração multissensorial, Pehrs et al. avaliaram o efeito do processamento emocional da música em diferentes tipos de trilhas sonoras de filmes (PEHRS et al., 2014). Os pesquisadores apresentaram aos participantes cenas de beijo retirados de filmes de comédia romântica acompanhados por uma música de fundo instrumental alegre (em campo harmônico maior), triste (em campo harmônico menor) ou música ausente. Os pesquisadores encontraram maior ativação do giro temporal superior anterior para alegria em relação a tristeza. Para tristeza foi encontrado um efeito de supressão dessa mesma região conectividade fusiforme-amigdalar. Os pesquisadores concluíram que a força de acoplamento fusiforme à amígdala nessa condição é modulada via feedback através de do giro temporal superior anterior, funcionando como região para integração multissensorial do material

emocional. Como esse mecanismo era específico da emoção e mais pronunciado para a música triste, os pesquisadores concluíram que a valência emocional da trilha sonora pode modular a elicitación de emoções em filmes, alterando diferencialmente a informação visual pré-processada para a amígdala.

Tabela 3 (2 páginas). Estudos em Ressonância Magnética Funcional que analisam padrões de conectividade funcional do cérebro em resposta à música. Em rosa: estudos que levam em consideração o processamento da emoção como foco em seu desenho experimental. SMA = Área Motora Suplementar; STG = Giro Temporal Superior [a = anterior], MTG = Giro Temporal Medial; VS = Estriado Ventral; NAc = Nucleus accumbens; ACC = Córtex Cingulado Anterior; VTA = Área Tegmental Ventral; DMN = *Default Mode Network*; Coordenadas das regiões estão entre parêntesis [quando especificadas nos artigos]. As coordenadas estão no sistema MNI (*Montreal Neurological Institute*), exceto quando indicado o contrário.

1º autor	análise	participantes	estímulo	contraste principal	principais achados (conectividade funcional aumentada)	atividade aumentada
Menon (2005)	conectividade funcional e efetiva (PPI)	30 não músicos	música clássica	música x áudio aleatório (concatenação de exertos aleatórios)	NAC (-4,-6,-4) com: hipotálamo (-4 -4 -4 / 6 -14 -10) (septal), ínsula (-40 -2 -4), córtex orbitofrontal (36 28 -12) e MTG/STG (50 -22 0) mediada pela VTA (2 -12 -12)	-
Pehrs (2014)	conectividade efetiva (<i>dynamic casual models</i>)	22 não músicos	música instrumental (campo harmônico maior [alegria] e campo menor [tristeza])	alegria x tristeza x sem música	aSTG (58 12 4 / -56 -14 4) com giro fusiforme [tristeza > alegria]	tristeza (> supressão): do aSTG sobre a conectividade do fusiforme com amígdala. aSTG (58 12 4 / -56 -14 4) [alegria > tristeza]
Grahn (2009)	conectividade (PPI)	19 músicos e 17 não músicos	ritmos acentuados por volume ou duração	ritmo x não ritmo	putamem (26 8 8 / -32 -18 0) com SMA (6 0 66 / -6 -4 66), córtex pré-motor (54 0 48 / -52 -10 50) e auditivo.	- putamem (26 8 8 / -32 -18 0)
Luo (2012)	conectividade funcional e efetiva (<i>granger causal analysis</i>)	16 músicos e 19 não músicos	<i>resting-state</i> (sem estímulos)	músicos X não músicos	córtex auditivo (-56 -17 6) com SMA (-9 -20 60 / 12 -11 61), córtex somatosensorial esquerdo (-47 -31 55) e áreas visuais primária (-9 -84 6) e secundária esquerdas (-27, -84, -2) Coordenadas em Talairach.	-
Salimpoor (2013)	conectividade funcional	19	excertos musicais desconhecidos	prazer/recompensa	grau de recompensa (> conectividade): estriado ventral (12 8 0) com córtex auditivo (STG/ <i>planum polare</i> , 54 16 -2 / -50 -26 4), amígdala (28 10 -28) ou regiões ventromediais (6 54 -10)	- recompensa (> atividade): estriado ventral (<i>nucleus accumbens</i> , 10 6 2 / -8 6 0)
Luo (2014)	FCD para localização de <i>hubs</i> e conectividade funcional	28 músicos e 28 não músicos	<i>resting-state</i> (sem estímulos)	músicos X não músicos	músicos (> conectividade): rede de saliência (<i>saliency network</i>)	-
Wilkins (2014)	conectividade funcional (<i>network science methods</i>)	21	música clássica, country, rap/hip hop, rock, música chinesa	familiar x não familiar x favorita	música favorita (> conectividade): áreas auditivas (54 -12 2 / -52 -12 2) com hipocampo e integração da DMN	música agradável (> conectividade): precuneus (0 -54 34) com córtex pré-frontal medial e lateral música desagradável: precuneus (0 -54 34) não se conectou com o resto da DMN

1° autor	análise	participantes	estímulo	contraste principal	principais achados (conectividade funcional aumentada)		atividade aumentada
Koelsch (2014)	ECM e conectividade funcional	20 não músicos	alegria: música instrumental de vários estilos / medo: músicas de trilha de filme de suspense e video-games	alegria x medo	alegria (> conectividade): amígdala (SF) com tálamo mediodorsal e núcleo acumbens e do hipotálamo com hipocampo e tálamo mediodorsal	alegria (> conectividade): corpo estriado com amígdala (LB), córtex pré-motor, áreas 1 e 7a, hipocampo, ínsula e córtex cingulado,	alegria (>) : amígdala superficial e basolateral , estriado e hipotálamo funcionam como centros computacionais. A amígdala com maiores valores de centralidade.
Lu (2015)	FCD para localização de <i>hubs</i> e conectividade funcional	17 compositores	-	composição x <i>resting</i>	composição (< conectividade): redes primárias com lobo occipital bilateral (41 -81 -12 / -21 -93 -7) e córtex pós-central bilateral (-51 -9 35 / 50 -9 36)	composição (> conectividade): ACC com giro angular direito e giro frontal superior bilateral	-
Alluri (2015)	conectividade funcional	18 músicos e 21 não músicos	tango novo, clássico moderno e rock progressivo	músicos X não músicos	músicos (>) SMA (4 -22 78) X VS (L), hipocampo e amígdala	sem diferença na conectividade do VS (R)	músicos (>) na conectividade do VS (L) com outras regiões
Karmonik (2016)	conectividade funcional (<i>graph theory</i>)	12 não músicos	músicas favoritas, desconhecidas e fala	música x fala	música x fala (>) maior conectividade e atividade global no cérebro.	-	-
Alluri (2017)	conectividade (whole brain graph theory)	18 músicos e 18 não músicos	tango novo, clássico moderno e rock progressivo	músicos X não músicos	músicos (>) <i>hubs</i> principais: regiões sensoriomotoras. Maior integração do homunculo motor e sensorio motor (representação de braços e tronco).	não músicos (>) DMN	Músicos que começaram mais jovens (>) maior <i>centrality</i> no córtex auditivo e regiões relacionadas a atenção, emoção e processamento somatosensorial e processamento não verbal da fala.
Liu (2017)	conectividade (Bi-CoPaM)	25 não músicos	músicas pop/rock (com letra) desconhecidas	ouvir passivamente x avaliação explícita da emoção	escuta passiva (> conectividade): límbico-auditiva	-	-
<i>Presente estudo</i>	conectividade funcional	6 participantes em quatro dias (24 sessões)	música clássica, música brasileira (com e sem letra), tango, jazz/blues	sentir x tarefa técnica / alegria x ternura	sentir (> conectividade): STG (R) com SepHyp e VS (L) com SMA	alegria (> conectividade) ternura: STG (L) com SMA (R) e STG (L)	ternura (> conectividade): STG (R) com VS

2. OBJETIVOS

O principal objetivo do presente estudo é identificar qual peça musical está sendo ouvida pelo participante através da atividade cerebral no seu córtex auditivo. E, em um segundo momento, analisar o padrão de conectividade funcional cerebral do participante ao ouvir músicas de diferentes categorias emocionais ao sentir ou não sentir a emoção para tentar prever qual categoria musical o participante está ouvindo com base na conectividade funcional entre regiões de interesse.

2.1 Objetivos específicos

2.1.1) OBJETIVO 1: Modelar a resposta cortical auditiva de forma a identificar qual peça musical está sendo ouvida pelo participante através da atividade cerebral no seu córtex auditivo.

- Calcular o grau de consistência da série temporal BOLD no córtex auditivo do participante em resposta a uma mesma peça musical (peça alvo) exibida em diferentes dias (consistência intra-musical).

- Calcular o grau de similaridade da série temporal BOLD no córtex auditivo do participante em resposta de uma peça musical específica (peça alvo) com uma outra peça musical (consistência inter-musical).

- Comparar o grau de consistência intra-musical com o grau de consistência inter-musical.

- Construir, testar e comparar três diferentes modelos de reconhecimento de padrões cerebrais para identificar qual peça está sendo ouvida pelo participante através da identidade de sua resposta hemodinâmica no córtex auditivo do participante.

2.1.2) OBJETIVO 2: Analisar o padrão de conectividade cerebral relacionado a sentir as respectivas emoções das músicas (ternura ou alegria) ou realizar a tarefa técnica.

- Investigar se existe uma diferença de no padrão de conectividade funcional entre as condições sentir e tarefa técnica.

- Investigar se existe uma diferença de no padrão de conectividade funcional entre as condições de sentir ternura e sentir alegria.

- Prever qual categoria musical o participante está ouvindo com base no padrão de conectividade cerebral.

2.2 Hipóteses

2.2.1) Hipóteses referentes ao objetivo 1

- Esperamos que a série temporal BOLD da própria peça seja mais similar a ela mesma em uma outra exibição (consistência intra-musical) do que à exibição de outra peça musical (consistência inter-musical).

- Esperamos que a informação temporal contida no córtex auditivo seja suficiente para identificar com sucesso qual peça está sendo ouvida através da modelagem da identidade de sua resposta hemodinâmica.

- Esperamos encontrar diferenças entre o desempenho dos modelos em identificar a peça alvo.

2.2.2) Hipóteses referentes ao objetivo 2

- Esperamos que regiões subcorticais, como o nucleus accumbens no estriado ventral, tenham uma conectividade maior com o córtex auditivo na condição sentir em relação a não sentir.

- Esperamos que haja uma maior conectividade entre a área suplementar motora e o córtex auditivo para alegria em relação a ternura. E para o contraste oposto esperamos uma maior conectividade da região septo-hipotalâmica com o córtex auditivo.

- Esperamos prever com sucesso a categoria musical ouvida com base no padrão de conectividade funcional.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Participantes

Seis voluntários (5 mulheres) com experiência musical participaram do estudo (idade: 30.8 ± 7.8 anos [média \pm DP]; com 12.8 ± 7.7 anos de estudo de música e início de prática do instrumento musical ou canto aos 6.7 ± 2.1 anos; horas de estudo do instrumento/canto ao longo da vida somado para todos os instrumentos: $52 \times 4.4 \pm 4.2$ [anos \times horas por semana]). Todos os participantes tinham audição normal, sem histórico de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos e nenhum participante estava sob medicação centralmente ativa (ação sobre o sistema nervoso central). Um voluntário, além dos seis da amostra descrita acima, iniciou a participação no estudo, mas desistiu de continuar no experimento porque as músicas não evocaram nele as emoções alvo descritas a seguir. Os dados desse participante foram desconsiderados nas análises. O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Ciência do Hospital Copa D'Or (#442.648) e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo.

3.2 Seleção dos Estímulos e Protocolo Experimental

Os participantes ouviram quarenta peças musicais (46 segundos cada) de alegria ou ternura e realizaram duas tarefas diferentes: **sentir** a emoção ou realizar uma **tarefa técnica** (tarefa analítica) durante a sessão de Ressonância Magnética Funcional (RMf) através de fones de ouvido. Cada participante realizou o experimento quatro vezes em dias diferentes (Figura 8) com um intervalo entre as sessões de no máximo duas semanas.

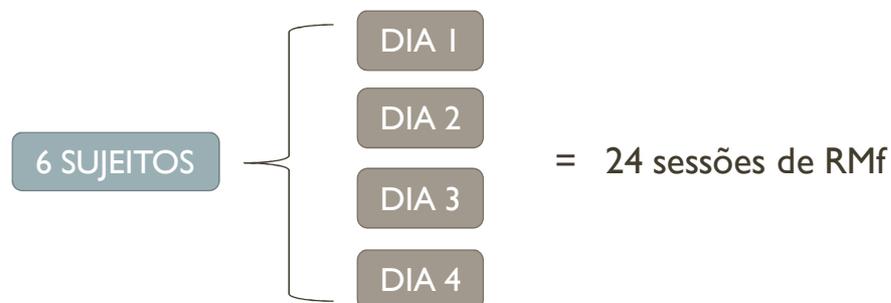


Figura 8: Cada um dos seis participantes fez quatro sessões de Ressonância Magnética Funcional (RMf) ao longo de quatro dias, totalizando 24 sessões.

Em cada dia o participante ouviu quatro *medleys* que poderiam corresponder às seguintes tarefas experimentais/categorias emocionais:

- SENTIR/TERNURA
- TAREFA TÉCNICA/TERNURA
- SENTIR/ALEGRIA
- TAREFA TÉCNICA/ALEGRIA

Cada *medley* (Figura 9) tinha duração de 8 minutos e era formado pela junção de 10 peças musicais da mesma categoria emocional (46s) concatenados por um *fade-in* e *fade-out* de 1s. Cada *medley* iniciava com uma música de aquecimento de 20 s (*warmup*). Esses primeiros 20 segundos de cada *medley* foram desconsiderados nas análises.

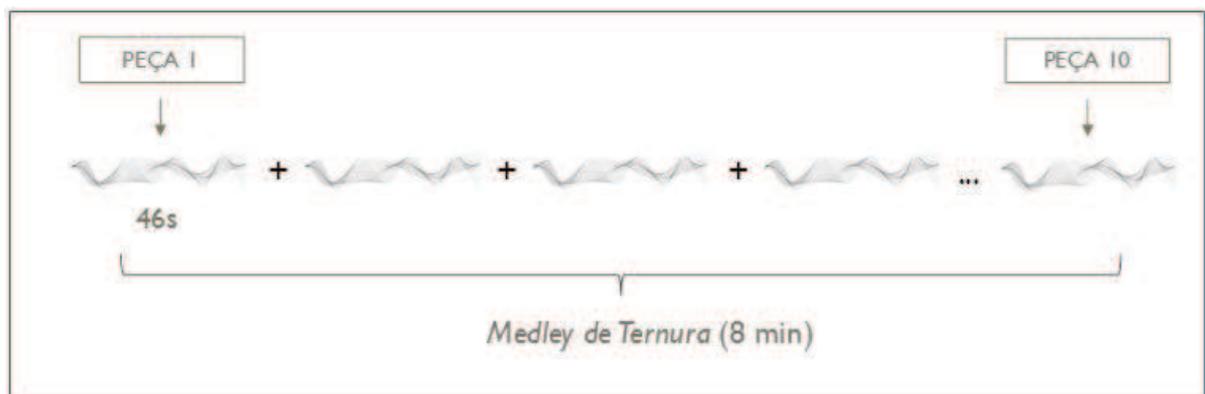


Figura 9: Exemplo de um *medley* de Ternura. O *medley* era formado pela junção de 10 trechos de peças musicais (com duração de 46s cada) unidos por um *fade-in* e *fade-out* de 1s totalizando 8 minutos de música (considerando os 20 segundos iniciais de aquecimento [*warmup*]).

Para chegar à seleção final das 40 peças musicais utilizadas no experimento, foi realizada uma triagem em duas etapas. Em uma primeira etapa, músicas de diferentes gêneros foram pré-selecionadas por três pessoas (SUBJ001, SUBJ002, SUBJ003) com expertise musical para evocar ou ternura ou alegria. Numa segunda etapa, uma avaliação independente de 4 pessoas (SUBJ001, SUBJ002, SUBJ003, SUBJ004) elegeu 20 músicas por categoria por meio de uma pontuação de uma escala de intensidade (1 a 5) da emoção sentida para 9

emoções (ternura, serenidade, alegria, encantamento, força, nostalgia e transcendência, tristeza, tensão), de acordo com a escala GEMS (ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008). As músicas selecionadas distribuíram-se dentre variados gêneros: Música Clássica (15), Jazz/Blues (6), Rock/Swing (4), Música Brasileira [Choro, MPB, Samba, Folclore] (12) e demais gêneros instrumentais (3). Cinco dentre os 40 estímulos possuíam voz ou letra, os demais eram de formação instrumental. Uma relação mais detalhada de cada música pode ser encontrada no Apêndice.

As músicas finais selecionadas estão listadas nas tabelas a seguir:

TERNURA 1	NOME	COMPOSITOR
<i>warmup</i>	Sleeping in the field	Relaxmydog
T1	The New World, Sym, No.9	Dvorak
T2	Porto	Renato Braz
T3	Consolation No. 3	Liszt
T4	Violin Concerto No1 Adagio	Bruch
T5	Sonata for Cello and Piano Gminor, Op.19-3	Rachmaninoff
T6	Sueños y mentiras	Caminho
T7	Fruta Boa	Milton Nascimento
T8	Concerto Per Violino No 4 Rondo	Music Therapy
T9	Sonata in A Minor for Arpeggione and Piano D 821 – Allegro	Schubert
T10	Ballade No. 4 Op. 52	Chopin (Rubenstein)

Tabela 4 (a): Relação de músicas utilizadas para criar o *medley1* de Ternura. Na tabela constam o nome da obra, o compositor e a ordem das músicas dentro do *medley* (de primeira a décima).

TERNURA 2	NOME	COMPOSITOR
<i>warmup</i>	Prelude No1 E Minor	Villa-Lobos
T11	Blame it on my youth	Brad Mehldau
T12	Largo from Concerto for Oboe, Strings , Basso Continuo in D	Antonio Vivaldi
T13	Romance Op. 37	Rampal, Marielle Nordmann
T14	Meditation from Thais	Jules Massenet
T15	Albert's Home	Chet Baker
T16	Las 4 Estaciones Portenas IV Invierno Porteno	Astor Piazzolla
T17	Dolly Op.56-1Berceuse	Fauré
T18	Pavane Pour Une Infante	Ravel
T19	Palhaço	Egberto Gismonti
T20	La Fille Aux Checeux	Debussy

Tabela 4 (b): Relação de músicas utilizadas para criar o *medley2* de Ternura. Na tabela constam o nome da obra, o compositor e a ordem das músicas dentro do *medley* (de primeira a décima).

ALEGRIA 1	NOME	COMPOSITOR
<i>warmup</i>	Fugata	Astor Piazzolla
J1	Corrupião	Edu Lobo
J2	Bole-Bole	Jacob do Bandolim
J3	Mercy, Mercy, Mercy	Cannonball Adderley
J4	Das Wolhntemperierte Clavier-Praeludium	Bach
J5	Dramophone	Caravan Palace
J6	Cantaloupe Island	Herbie Hancock
J7	Pret a porter de tafetá	João Bosco
J8	Brandenburg Concerto No5 BWV 1050 Dmajor – Allegro	Bach
J9	A Tapdancer's Dilema	Diablo Swing Orchestra
J10	Passo Rasgado	Trio Curupira

Tabela 4 (c): Relação de músicas utilizadas para criar o *medley1* de Alegria. Na tabela constam o nome da obra, o compositor e a ordem das músicas dentro do *medley* (de primeira a décima).

ALEGRIA 2	NOME	COMPOSITOR
<i>warmup</i>	Take Five	Paul Desmond
J11	Santa Morena	Jacob do Bandolim
J12	Zauberflöte: Papagena! Weibchen!	Mozart
J13	Wolverine Blues	New Orleans Ensemble
J14	Andre De Sapato Novo	Altamiro Carrilho
J15	Freddie Freeloader	Miles Davis
J16	Desvairada	Garoto
J17	Fuga y misterio	Astor Piazzolla
J18	Daphne	Django Reinhardt
J19	There is no Business Like Show Business	Irving Berlin
J20	Santa Tereza	Duo Foleritmia

Tabela 4 (d): Relação de músicas utilizadas para criar o *medley2* de Alegria. Na tabela constam o nome da obra, o compositor e a ordem das músicas dentro do *medley* (de primeira a décima).

3.2.1 Instruções aos participantes

Dias antes do experimento os participantes receberam uma cópia digital dos *medleys* e foram instruídos a ouvir os *medleys* treinando as tarefas experimentais de sentir e não sentir a emoção (tarefa técnica). Os participantes também receberam a folha de instruções abaixo:

A participação envolverá:

Treino e Critério de Inclusão:

1 - Escutar os quatro *medleys* (dois de alegria, dois de ternura) várias vezes em casa, treinando as tarefas de

- a) sentir a emoção
- b) tarefa técnica: analisar a música (seguir estrutura/harmonia) para não sentir a emoção

Instruções detalhadas para as duas tarefas:

(a) Sente a emoção o mais intenso possível. Para ternura, a experiência emocional deve ser um sentimento caloroso, se sentindo próximo a familiares ou amigos (excluindo romances). Para a música de alegria, deve ser uma experiência alegre que é mais concentrada em você e que pode ser associada com (a imaginação de) movimentos juntos com a música.

(b) Tarefa técnica para não sentir a emoção: você deve se concentrar na estrutura da música, p.ex. seguir a harmonia ou a linha de base da música.

2 - Dar um retorno, se você acha que conseguiu realizar as tarefas (isto é, se as peças dos *medleys* evocaram suficientemente forte as emoções específicas e se você conseguiu se "desligar" da emoção na tarefa técnica.

Caso positivo, o experimento em si, envolve:

- 2 x 1 h algum dia antes da primeira RM: pontuar cada peça do *medley* (quanta emoção sentiu de 1 a 5, quão bem conseguiu fazer a tarefa técnica de 1 a 5)
- 4 x 1 h de RM: escutar os quatro *medleys* com uma dada tarefa na RM
- 4 x 0,5 h imediatamente depois da RM: responder questionários pós-RM
- 2 x 1 h algum dia depois das primeiras RM: pontuar novamente cada peça do *medley*

Isso dá um tempo "líquido" de experimento de 10 h por participante. É muito tempo, mas, para quem gosta de música, é um tempo bem investido!

3.3 Experimento

Um dia antes da primeira sessão de RMf, os participantes pontuaram a emoção sentida para cada uma das 40 músicas e indicaram quão bem foi realizada a tarefa técnica em uma situação fora do ambiente da Ressonância Magnética. A pontuação aconteceu após cada música com tempo livre determinado pelo próprio participante. A ordem das músicas foi mantida conforme a ordem dos *medleys*.

Em cada dia de experimento o participante ouviu quatro *medleys* diferentes e realizou as tarefas experimentais para cada categoria emocional que eram apresentadas em uma ordem pseudo-aleatória em quatro sequências de Ressonância Magnética Funcional. As músicas foram apresentadas via fones de ouvido de forma semi-automatizada com o software Presentation® (versão 14.6, www.neurobs.com). Diretamente após cada sequência, o

participante pontuou verbalmente numa escala de 1 a 5 quão bem conseguiu fazer a tarefa (apenas para sequência com tarefa técnica) e quão intensamente sentia a emoção. Após cada sessão de ressonância, os participantes preencheram um questionário sobre concentração, dificuldade e estratégias utilizadas nas tarefas durante a sessão realizada. As escalas aplicadas antes e após podem ser encontradas no Apêndice. O fluxograma do experimento está esquematizado na Figura 10.

Cada participante realizou quatro dias de experimento nos quais ouviu quatro *medleys* diferentes. Em cada dia o participante realizou duas vezes a tarefa de sentir a emoção (ternura ou alegria) e duas vezes a tarefa técnica (não sentir a emoção), conforme ilustra a Figura 11.

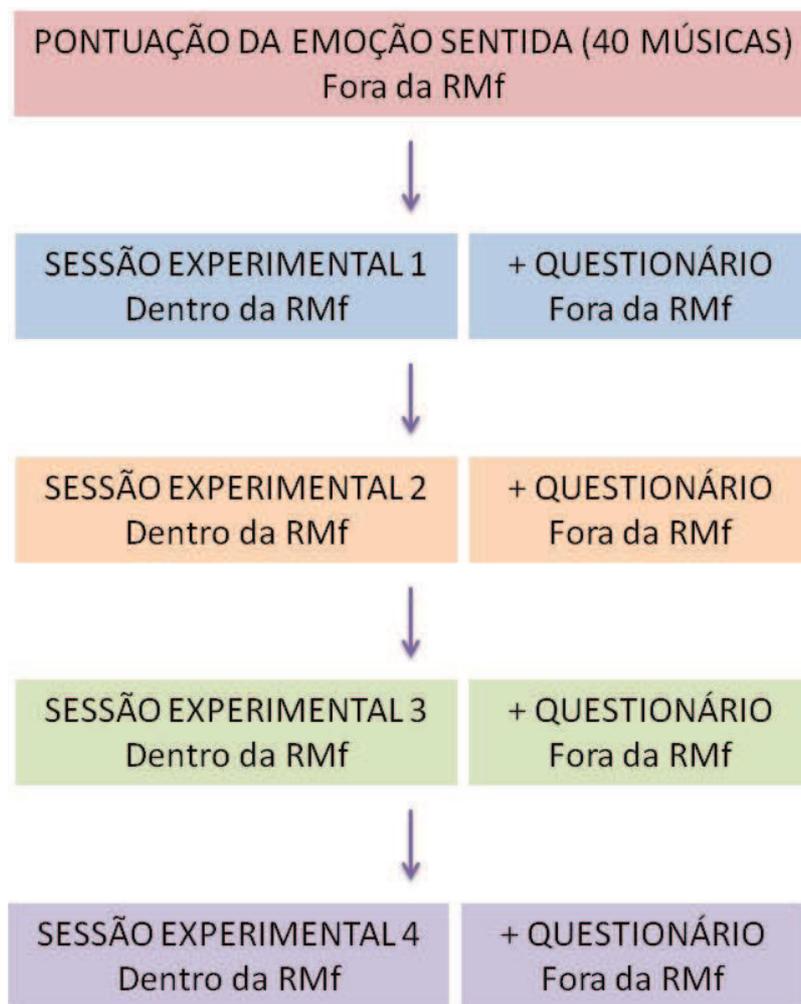


Figura 10: Fluxograma do experimento. A legenda *Dentro da RMf* e *Fora da RMf* indicam etapas do experimento realizadas dentro e fora da Máquina de Ressonância Magnética Funcional, respectivamente.

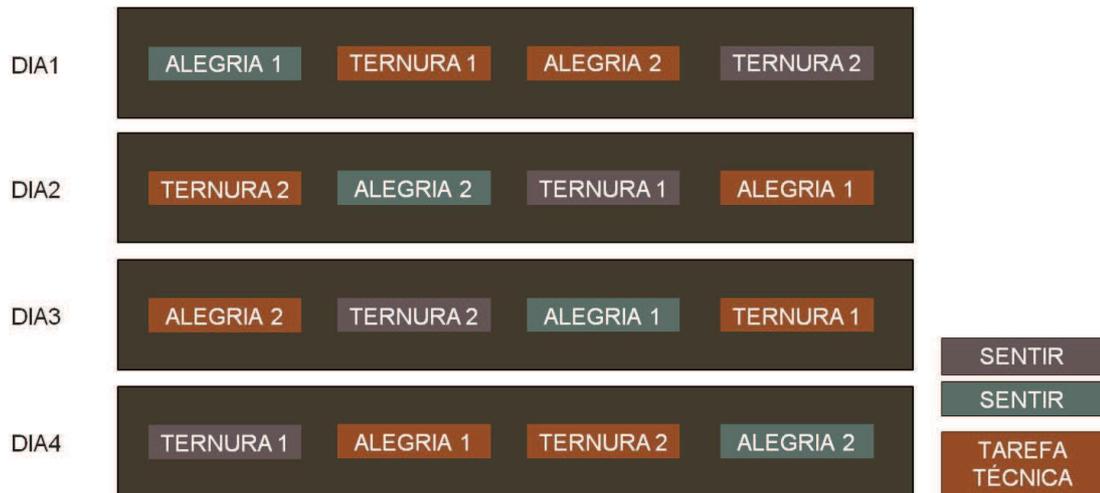


Figura 11: Desenho experimental por dia e sequência experimental. Cada participante realizou quatro dias de experimento com quatro sequências experimentais nas quais ouviu *medleys* diferentes. Em cada dia o participante realizou duas vezes a tarefa de sentir a emoção (ternura ou alegria) e duas vezes a tarefa técnica (não sentir a emoção). A ordem das tarefas e categorias emocionais foram pseudo-aleatorizadas de forma que a categoria emocional alternasse sempre entre cada sequência funcional e o tipo da tarefa alternasse somente duas vezes por sessão.

3.4 Parâmetros de aquisição

Imagens funcionais foram adquiridas com um escâner 3T Achieva (Philips Medical Systems) com uma sequência ecoplanar ponderada em T2* (BOLD contrast; cada sequência incluiu 245 volumes com TR = 2000 ms correspondendo ao tempo total de um *medley*, TE = 22 ms, matriz = 64 X 64, FOV = 240 mm, *flip angle* = 90°, tamanho do voxel: 3.75x3.75x4.75mm; espaçamento entre cortes = 1mm, 24 fatias). O tempo total de escaneamento funcional por dia foi de aproximadamente 1 hora. Antes de cada etapa, foram coletados cinco volumes *dummy* por questões de estabilização do sinal T1. Foi utilizado um fator SENSE (aceleração) de 1.5 e estabilização dinâmica para minimizar deslocamento no espaço da fase devido ao aquecimento dos gradientes. Esses parâmetros foram baseados em critérios para maximizar a relação sinal-ruído (BODURKA et al., 2007) em regiões que normalmente sofrem de susceptibilidade magnética, como regiões basais do cérebro e ventromediais do córtex prefrontal. Imagens anatômicas de alta resolução foram adquiridas com uma sequência 3D *turbo field echo* ponderada em T1 (TR 7.1s, TE 3.4s, matriz 240 x 240, FOV 240 mm, largura da fatia = 1 mm, 170 fatias). O movimento da cabeça dos participantes foi restrito utilizando almofadas apropriadas nas laterais do rosto e tiras de velcro para estabilizar a testa e o queixo.

3.4.1 Pré-processamento de imagem e *denoising*

O CONN (versão 17, www.nitrc.org/projects/conn, RRID:SCR_009550) (WHITFIELD-GABRIELI; NIETO-CASTANON, 2012) é uma *toolbox* do SPM12 (*Statistical Parametrical Mapping* - <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) que foi utilizada para o pré-processamento das imagens adquiridas e para as análises de conectividade funcional. Os dados adquiridos foram exportados em formato DICOM e convertidos no formato NIfTI (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/dcm2nii.html>). Os cortes e volumes das sequências funcionais foram inspecionados visualmente com o software MIPAV (*Medical Image Processing, Analysis and Visualization*) para excluir possíveis artefatos. Para o pré-processamento das imagens foi utilizado o protocolo padrão do CONN, conforme a seguir: os dados funcionais foram realinhados, registrados e normalizados ao espaço MNI (com resolução isotrópica 2x2x2mm). O dado funcional foi suavizado utilizando um kernel espacial Gaussiano de 8mm. Foi realizado o *slice-timing* correction e a detecção e exclusão de possíveis outliers devido a eventuais mudanças bruscas na intensidade do sinal. Foram corrigidos com o *denoising* efeitos residuais de: substância branca (10 componentes principais), líquido cefalorraquidiano (5 componentes principais), outliers (número de regressores variável conforme o número de *scans* identificados como inválidos no pré-processamento), movimento (12 regressores: 6 parâmetros de movimento + 6 derivadas temporais de primeira ordem) e regressores fisiológicos (sinal cardíaco [ECG], respiratório e resposta galvânica [GSR], adquiridos simultaneamente com RMf com a abordagem RETROICOR [*inglês*: RETROspective Image CORrection, (GLOVER; LI; RESS, 2000)] pela PhysIO *toolbox* (KASPER et al., 2017). Uma filtragem passa alta e baixa entre [0.008 0.16] foi utilizada para remover frequências indesejadas da série temporal de RMf. O *denoising* (Figura 12) é uma etapa adicional do pré-processamento usada para analisar dados de conectividade funcional que elimina o ruído residual de componentes oriundos de matéria branca, líquido cefalorraquidiano, movimento, outliers e qualquer outro fator que se correlacione com esses componentes. Sem o *denoising*, os resultados de conectividade funcional poderiam estar refletindo efeitos globais auto-correlacionados não corrigidos. Com o *denoising* o tamanho do voxel é interpolado para 1x1x1mm.

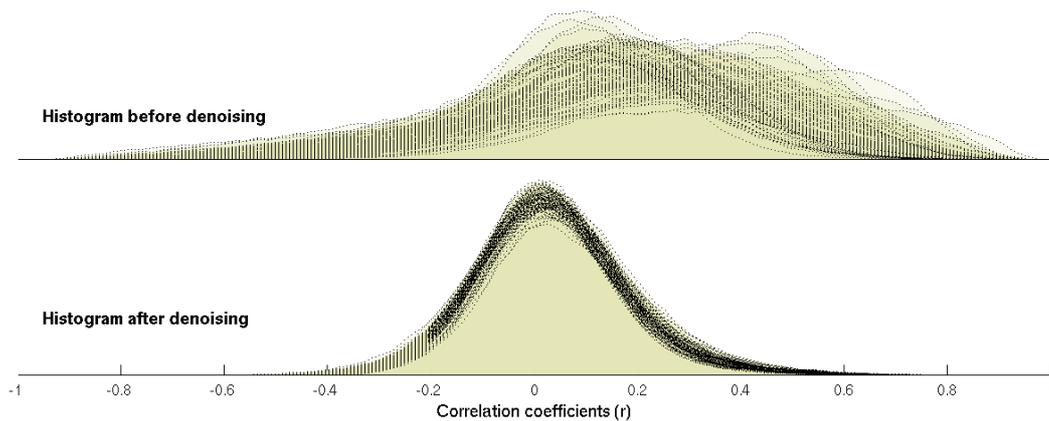


Figura 12: Coeficientes de correlação da atividade BOLD entre os voxels do cérebro antes (superior) e após (inferior) o *denoising*. Antes do *denoising* há uma proporção maior de voxels correlacionados entre si (pois a área sob a curva à direita do zero é maior). Essa maior proporção de voxels positivamente correlacionados é devida a efeitos residuais positivamente correlacionados com o sinal global do cérebro. Após o *denoising* a distribuição dos coeficientes de correlação aproxima-se a uma curva gaussiana em torno do zero.

3.5 Algoritmo de classificação

3.5.1 Método do Vizinho mais Próximo

O método do vizinho mais próximo é um procedimento de decisão que atribui à observação não classificada (amostra de entrada) a classe / categoria / rótulo da amostra mais próxima (usando métrica) no conjunto de treinamento (COST; SALZBERG, 1993; HART; P., 1968; KOUTROUMBAS; KALOUPSIDIS, 2002; ROUSSOPOULOS; KELLEY; VINCENT, 2005). Esse algoritmo trata do problema de otimização de encontrar o ponto em um determinado conjunto que seja o mais próximo de um determinado ponto, como, por exemplo, para solucionar o problema de atribuir a uma residência o posto de correios mais próximo (KNUTH, 1973). No presente estudo, o método do vizinho mais próximo é utilizado para identificar qual peça musical está sendo ouvida de acordo com o grau de similaridade entre a série temporal BOLD de várias exibições da peça musical entre si e exibições de outras peças musicais. O grau de proximidade entre as medidas foi estimado através da correlação r de *pearson* e depois modelado com uma curva ROC para estimar a acurácia de classificação do modelo, conforme será descrito nas seções a seguir.

3.5.2 Cálculo da similaridade intra e intermusical

O método do vizinho mais próximo foi aplicado a partir do dado funcional pré-processado com *denoising* pelo CONN e desenvolvido através de programação em MATLAB (THOMPSON; SHURE, 1995) a fim de abordar as hipóteses seguintes hipóteses (1) que a série temporal BOLD da própria peça seja mais similar a ela mesma em uma outra exibição do que à exibição de outra peça musical e (2) que a informação temporal contida no córtex auditivo seja suficiente para identificar com sucesso qual peça está sendo ouvida através da modelagem da identidade de sua resposta hemodinâmica. Todos os códigos gerados estão disponibilizados *online* para fins de reprodutibilidade (<http://moll-lab.org/>). Para calcular o grau de proximidade (ou similaridade) entre duas músicas a nível de atividade cerebral, foi realizada a correlação temporal voxel a voxel entre as séries temporais BOLD entre as músicas dentro de uma região de interesse no córtex auditivo (Figura 13). Em um primeiro momento, as peças foram comparadas duas a duas através de uma análise de *bootstrapping* intrasujeito. Para a comparação duas a duas, cada música (música alvo) foi comparada consigo mesma e com uma outra peça dentre as 39 peças restantes. Ao total, o participante ouviu quatro vezes cada peça alvo. Logo, cada peça alvo foi comparada consigo mesma quatro vezes. A cada iteração da análise, uma exibição da peça alvo foi deixada de fora para teste e comparada com a série temporal BOLD do volume promediado das outras três exibições da mesma peça (abordagem *leave-one-out* (EFRON, 1992)) (Figura 14).

Para cada uma dessas quatro comparações da peça alvo (AV) com a média-alvo, a média-alvo também foi comparada com cada uma das quatro exibições de uma outra peça musical (OT), totalizando 16 comparações da média-alvo com a outra peça (Figura 13). Isso foi feito para cada uma das 39 peças, resultando em um total de $16 \times 39 = 624$ comparações. Ou seja, para cada uma das 624 iterações foi realizada a correlação temporal voxel a voxel entre as séries temporais BOLD entre as músicas dentro de uma região de interesse no córtex auditivo e então a correlação temporal média intramusical [$r(AV)$] com a correlação temporal média intermusical [$r(OT)$], foi comparada (Figura 14). Por fim, essas medidas foram modeladas em uma curva ROC considerando os $r(AV)$ s e $r(OT)$ s médios das 624 iterações para as 40 peças.

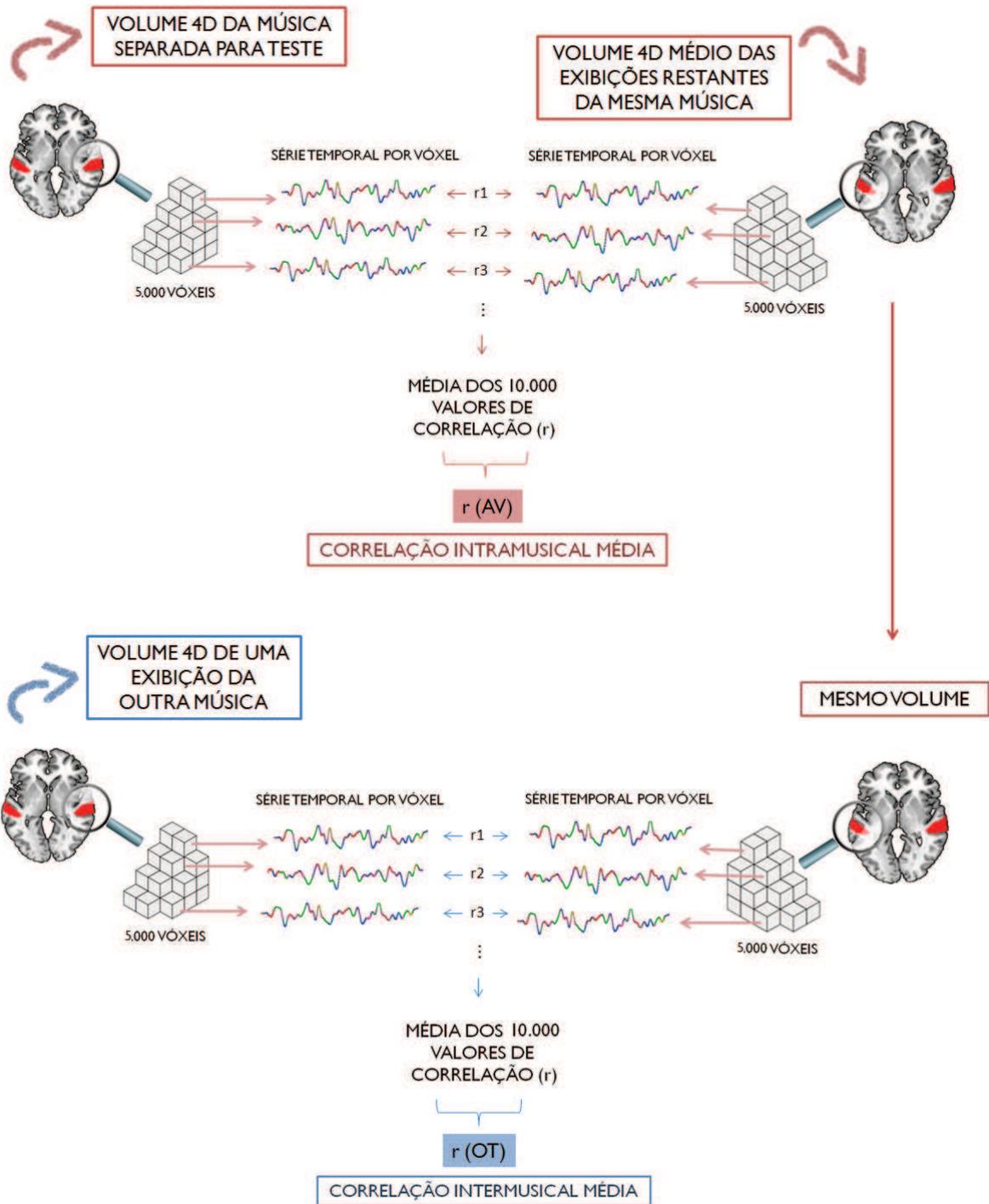


Figura 13: Para cada uma das 624 iterações foi realizada a correlação temporal entre as séries temporais BOLD de cada um dos 10.000 voxels no STG [Giro Temporal Superior] e então a correlação temporal intramusical média $[r(AV)]$ com a correlação temporal média intermusical $[r(OT)]$ foi comparada. A lupa destaca somente um hemisfério da máscara puramente por fim de representação. Nas análises são considerados sempre os dois hemisférios conjuntamente (exceto nas análises específicas de lateralidade). Ou seja, 10.000 voxels é número de voxels no STG inteiro considerando os dois hemisférios (cada hemisfério com aproximadamente 5.000 voxels). Volume 4D indica um volume com três dimensões espaciais (3D) e uma dimensão temporal. A direção X da série temporal indica o tempo e a direção Y indica a magnitude do sinal BOLD. Visualização em corte axial.

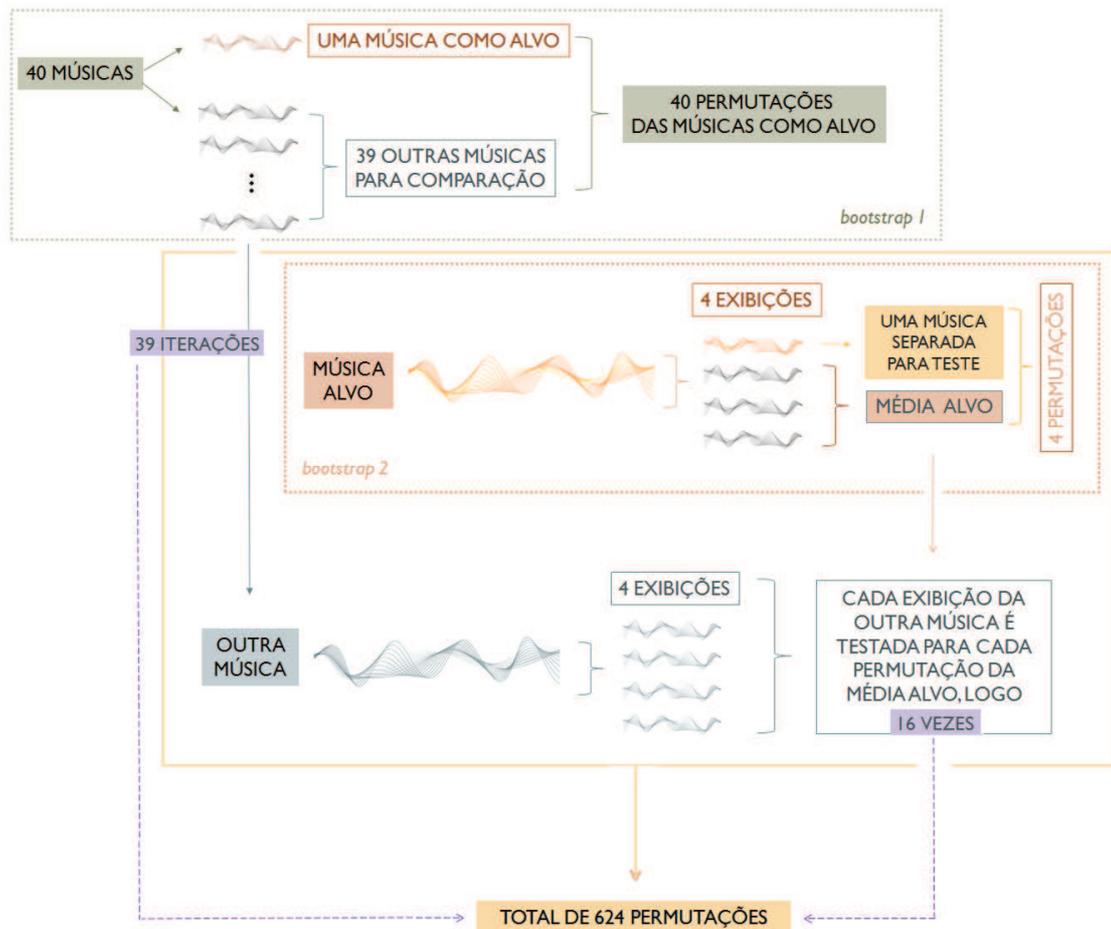


Figura 14: A média-alvo (média entre as séries temporais BOLD das exibições restantes da peça alvo) foi comparada quatro vezes com a série temporal BOLD da peça alvo (em amarelo) e 16 vezes com série temporal BOLD da outra peça (em azul). Existem quatro formas diferentes de somar três séries temporais da peça alvo para computar a média-alvo. Uma exibição da peça alvo sempre é deixada de fora do cálculo da média-alvo para teste (em amarelo), *bootstrap 2* via *leave-one-out*. Ao todo a outra peça é comparada 16 vezes com a média-alvo. Ao todo são 39 outras peças, cada uma comparada 16 vezes, totalizando 624 ($16 \times 39 = 624$) permutações de outras peças para cada uma das 40 peças (*bootstrap 1* via *leave-one-out*). A direção X da série temporal indica o tempo e a direção Y indica a magnitude do sinal BOLD.

3.5.3 Feature selection

As análises descritas acima (item 3.5.1) foram realizadas com três diferentes tipos de *feature selection*. Na primeira abordagem, de fator espacial *a priori* (modelo 1), foi utilizada uma máscara única definida *a priori* (o giro temporal superior). Na segunda abordagem, de fator espacial constante (modelo 2), o *feature selection* utilizado foi uma máscara única gerada a partir dos voxels mais consistentes para todas as 40 músicas. Na terceira abordagem, de fator espacial variável (modelo 3), o *feature selection* utilizado foi a intersecção entre os 5% dos voxels mais consistentes da música alvo e da outra música para cada uma das 624 iterações. Nas sessões abaixo está a explicação detalhada de como foi gerado o *feature selection* em cada um dos casos.

3.5.2.1 Fator espacial *a priori* (modelo 1)

No modelo 1, os dados foram analisados considerando um fator espacial *a priori*, utilizando como *feature selection* uma máscara única definida *a priori*, retirada do atlas anatômico AAL (TZOURIO-MAZOYER et al., 2002) e situada anatomicamente no giro temporal superior (STG) com dimensão de aproximadamente 10.000 voxels (com resolução de 1x1x1mm, totalizando um volume de 10cm³, Figura 15, compreendendo os dois hemisférios cerebrais).

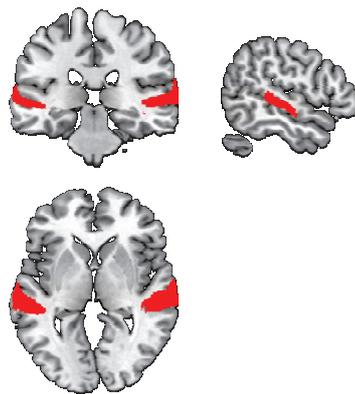


Figura 15: Máscara anatômica *a priori* situada do giro temporal superior (STG) utilizada como *feature selection* no modelo 1 (em plano coronal, margem superior esquerda; sagital, superior direita e axial, inferior esquerda), gerada a partir do atlas AAL (TZOURIO-MAZOYER et al., 2002)

3.5.2.2. Fator espacial constante (modelo 2)

No modelo 2, foram selecionados somente os voxels mais consistentes dentro do córtex auditivo que estivessem presentes em 100% das músicas para cada sujeito (Figura 18) a fim de reduzir a dimensionalidade do número de voxels utilizados para 5% do tamanho de uma máscara anatômica [que incluía o Giro Temporal Superior [STG], o Planum Polare [PP] e o Planum Temporale [PT], regiões retiradas do atlas anatômico AAL (TZOURIO-MAZOYER et al., 2002), tamanho da máscara: 32.000 voxels [1mm x 1mm x 1mm], 32cm³] (Figura 18). Para cada peça, os voxels mais consistentes foram definidos pela consistência intramusical, calculada através da correlação média entre as exibições da peça em dias diferentes. Ao todo foram seis medidas de correlação (fatorial de quatro exibições correlacionadas duas a duas). A média entre essas seis correlações representa o grau de consistência da exibição de uma mesma peça ao longo dos dias (Figura 19).

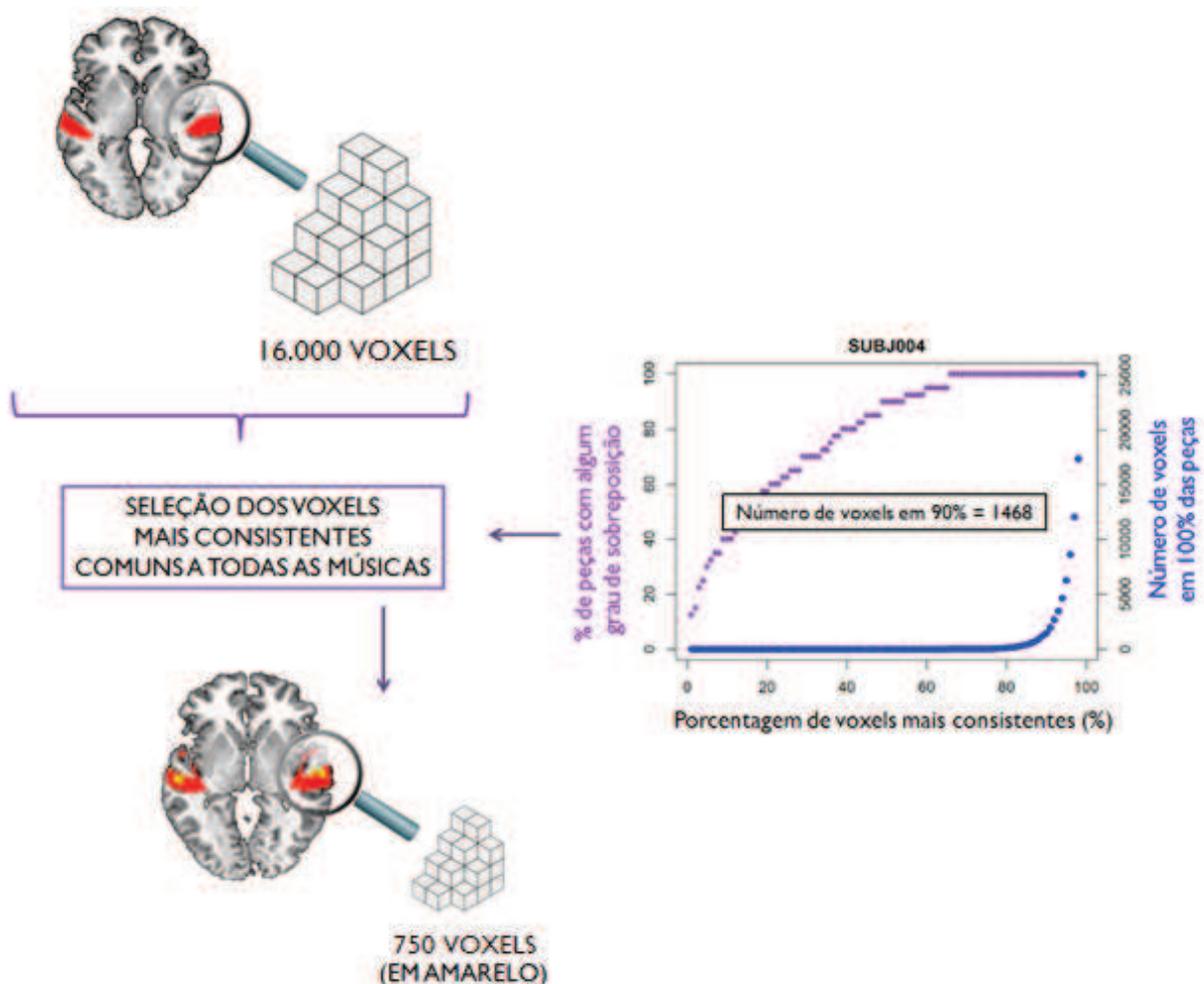


Figura 18: Esquema ilustrando o processo de seleção dos voxels mais consistentes dentro do córtex auditivo presentes em 100% das músicas a fim de reduzir a dimensionalidade do número de voxels utilizados (*feature selection*) para aproximadamente 5% do tamanho da máscara anatômica [que incluía o Giro Temporal Superior [STG], o Planum Polare [PP] e o Planum Temporale [PT], regiões retiradas do atlas anatômico AAL (TZOURIO-MAZOYER et al., 2002), tamanho da máscara: aproximadamente 32.000 voxels [na resolução de 1mm x 1mm x 1mm, volume: 32cm³]. O volume final da máscara após *feature selection* foi reduzido para cerca de 1.500 voxels [na resolução de 1mm x 1mm x 1mm, volume: 1.5cm³]. Visualização em corte axial.

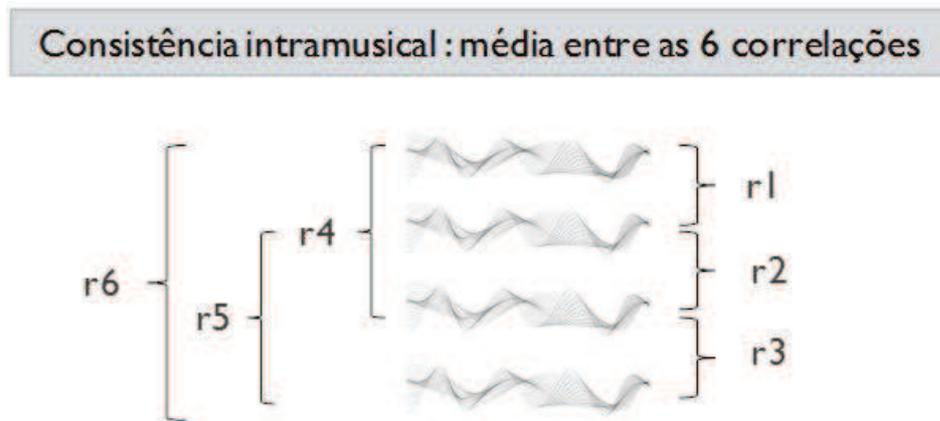


Figura 19: A consistência intramusical é a média entre os valores r das 6 correlações (r_1 - r_6) da série temporal BOLD da peça musical com ela mesma para cada voxel, para cada participante. A direção X da série temporal indica o tempo e a direção Y indica a magnitude do sinal BOLD.

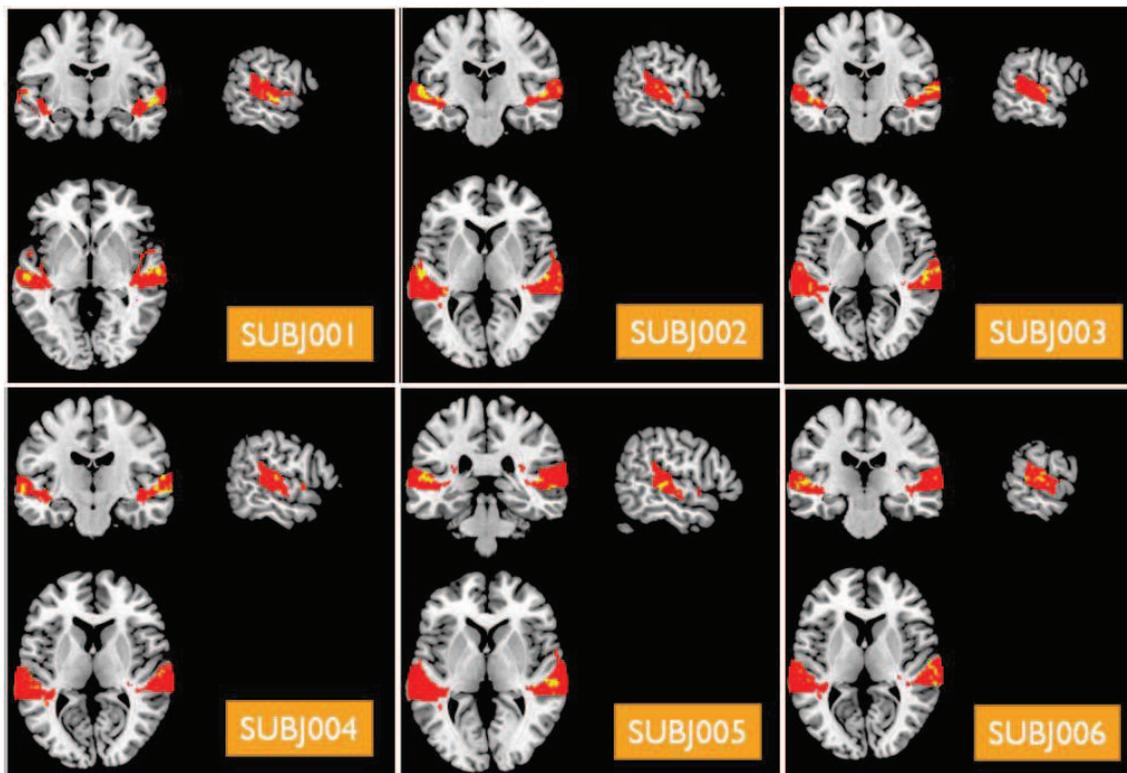


Figura 20: Visualização da máscara de consistência intramusical utilizada no modelo 2 (voxels pintados em amarelo) para cada sujeito representando 5% da máscara anatômica após *feature selection* (em plano coronal, margem superior esquerda; sagital, superior direita e axial, inferior esquerda da imagem de cada sujeito). Voxels pintados em vermelho: máscara anatômica do córtex auditivo (inclui Giro Temporal Superior [STG], Planum Polare [PP] e Planum Temporale [PT]).

3.5.2.3. Fator espacial variável (modelo 3)

No modelo 3, o *feature selection* foi calculado através da interseção entre os 5% dos voxels mais consistentes para a peça alvo e os 5% dos voxels mais consistentes para a outra peça. A consistência intramusical da peça alvo nesse caso foi calculada através da correlação média entre as exibições da peça em dias diferentes excluindo a exibição da peça que estava sendo testada como alvo a cada iteração (Figura 21). A exibição da peça que estava sendo testada como alvo naquela iteração foi excluída do cálculo de consistência para evitar *double-dipping*. Ao todo foram três medidas de correlação (fatorial de três exibições correlacionadas duas a duas). A média entre essas três correlações representa o grau de consistência da exibição da peça alvo ao longo dos dias. A consistência intramusical da outra peça foi calculada considerando todas as seis medidas de correlação (fatorial de quatro exibições duas a duas). A média entre essas seis correlações representa o grau de consistência da exibição da outra peça ao longo dos dias (Figura 22). O *feature selection* foi calculado através da interseção entre os 5% dos voxels mais consistentes para a peça alvo (Figura 21) e os 5% dos voxels mais consistentes para a outra peça (Figura 22).

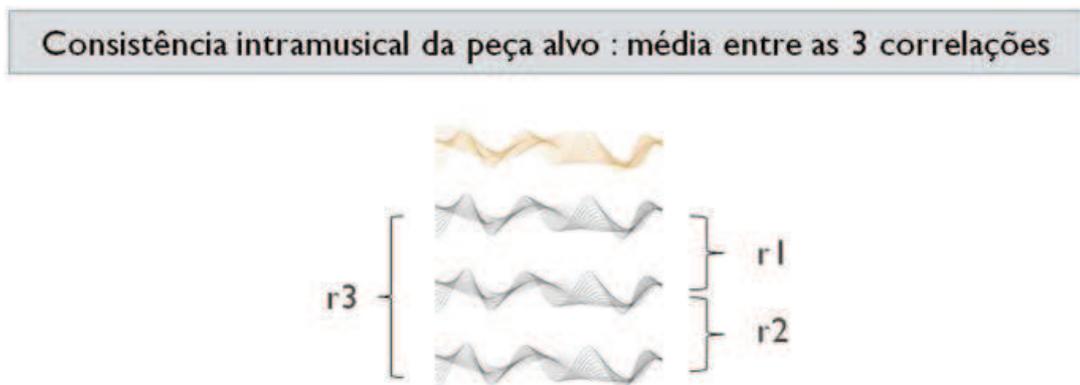


Figura 21: A consistência intramusical da peça alvo é a média entre os valores r das 3 correlações ($r1$ - $r3$) da série temporal BOLD da peça musical com ela mesma. A exibição da peça que estava sendo testada como alvo naquela iteração foi excluída do cálculo de consistência. A direção X da série temporal indica o tempo e a direção Y indica a magnitude do sinal BOLD.

Consistência intramusical da outra peça : média entre as 6 correlações

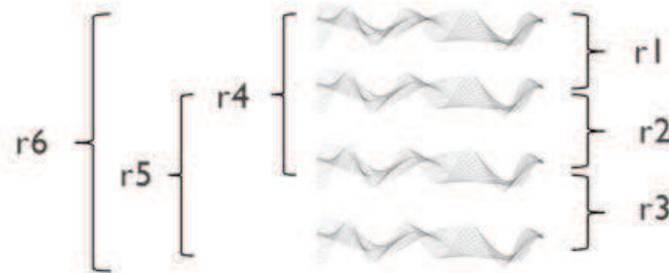


Figura 22: A consistência intramusical da outra peça é a média entre os valores r das 6 correlações ($r1$ - $r6$) da série temporal BOLD da peça musical com ela mesma. A direção X da série temporal indica o tempo e a direção Y indica a magnitude do sinal BOLD.

Voxels mais consistentes para a peça J1

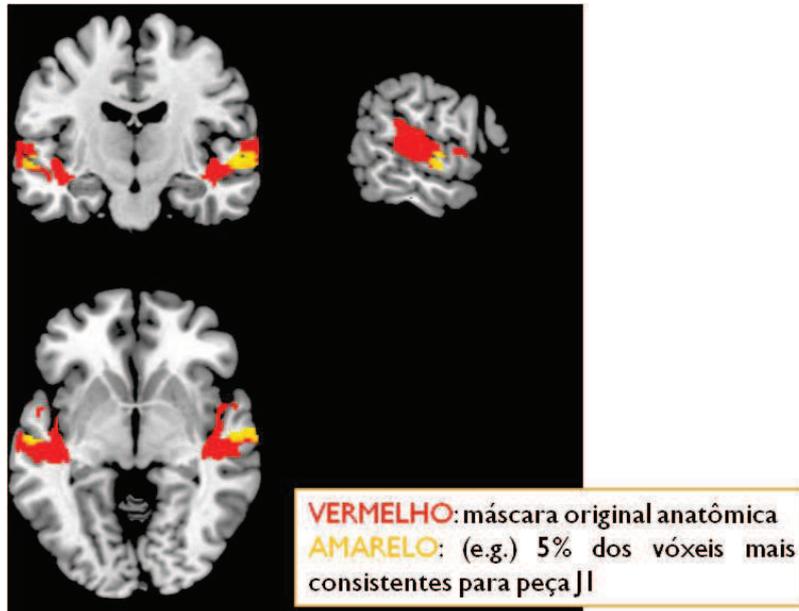


Figura 23: Cinco por cento dos voxels mais consistentes para uma peça (em amarelo). Aqui estão exemplificados os voxels para a peça J1 (de alegria, *JOY1*) no participante SUBJ001 (em plano coronal, margem superior esquerda; sagital, superior direita e axial, inferior esquerda). Em vermelho: máscara anatômica do córtex auditivo (inclui Giro Temporal Superior [STG], Planum Polare [PP] e Planum Temporale [PT]).

Interseção entre os voxels mais consistentes das peças J1 e T12

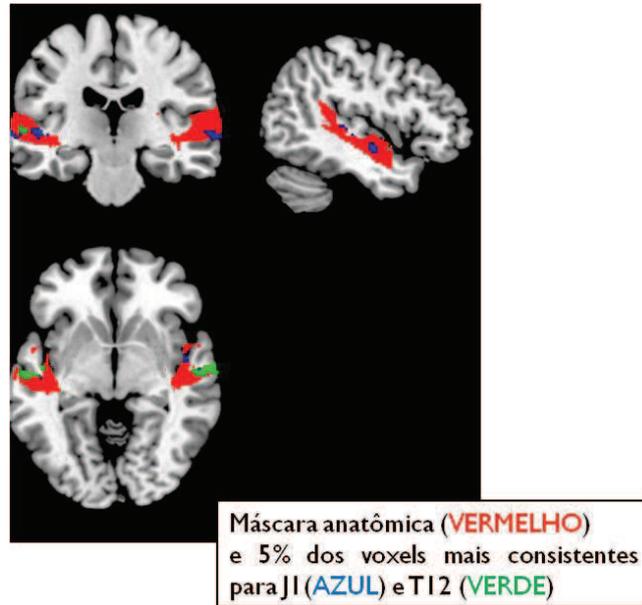


Figura 24: Interseção entre os 5% dos voxels mais consistentes para a peça J1 de alegria, *JOYI*, em azul, e T12 (de ternura, *TENDERNESS12*), em verde, no participante SUBJ001 (em plano coronal, margem superior esquerda; sagital, superior direita e axial, inferior esquerda). Note que aqui não há nenhum voxel em comum entre as duas músicas. Em vermelho: máscara anatômica do córtex auditivo (inclui Giro Temporal Superior [STG], Planum Polare [PP] e Planum Temporale [PT]).

3.5.3 Validação cruzada

A validação cruzada (BROWNE, 2000) é uma técnica utilizada para validação da capacidade preditiva de um algoritmo (KOHAVI, 1995). É muito utilizada nos estudos que envolvem neurociência computacional (ALLURI et al., 2013; ÇUKUR et al., 2013; HOEFLE et al., 2018; HUTH et al., 2012; MITCHELL et al., 2008b; SAARI et al., 2018; SANTORO et al., 2014a; TOIVIAINEN et al., 2014).

Ela consiste em dividir os dados em duas partes: uma parte que será utilizada para teste (ou seja, para validação) e outra parte que será utilizada para treino (estimativa). Essa divisão é repetida algumas vezes (*bootstrap*) com o mesmo dado sendo dividido exclusivamente de diferentes formas e sempre com a mesma relação numérica: por exemplo, 80% dos dados separados para treino e 20% dos dados separados para teste. Isso garante que a parcela do dado utilizado para validação a cada divisão nunca seja a mesma. No presente estudo, das quatro exibições de cada peça, três exibições foram separadas para promediação (75%), enquanto a exibição restante foi utilizada para validação (25%). Isso possibilita que sejam feitas quatro divisões do dado em parcelas de treino e teste da mesma música para validação cruzada. Logo, se considerarmos o número total de músicas (40), ao todo foram realizados 160 laços de repetição (4×40), número que obtemos multiplicando o número de permutações do *bootstrap 1* (laço entre as músicas) x *bootstrap 2* (laço entre as exibições) (Figura 14).

3.6 Estimando a Conectividade Funcional

Para realizar análise de conectividade funcional referente ao objetivo 2, foi utilizado o *software* CONN, no qual foram realizadas as já descritas etapas de pré-processamento e *denoising* e definidas regiões de interesse para investigar a conectividade ROI-ROI. Os *onsets* das condições experimentais foram setados na própria interface do CONN desconsiderando os 30 segundos iniciais da sessão (20s de aquecimento do *medley* + compensação pelo atraso da resposta hemodinâmica). Para a análise de primeiro nível (intra-sujeito), as séries temporais do sinal BOLD entre cada par de ROIs foram correlacionadas entre si para todas as condições experimentais (sentir-ternura, não-sentir-ternura, sentir-alegria, não-sentir-alegria) e transformadas em valores de *Z* (*fisher transformation*). Os efeitos estatísticos foram calculados no segundo nível de análise utilizando um modelo de efeitos aleatórios. A

significância estatística foi determinada usando correção FWE para múltiplas comparações a $p < 0.05$.

Para confirmar a robustez dos resultados, os valores de correlação para cada par de ROIs que sobreviveu à correção por múltiplas comparações foi plotado para cada um dos sujeitos a fim de confirmar a direcionalidade dos resultados (ver *boxplots* das Figuras 44 e 45 dos resultados), já que um resultado no segundo nível poderia apresentar-se significativo devido a uma super-correlação em um único sujeito entre duas ROIs em uma das condições de interesse, ou a uma correlação muito baixa (negativa) na condição de não interesse, por exemplo.

3.6.1 Seleção de ROIs

Quatro regiões de interesse (ROI) foram selecionadas *a priori* para a análise de conectividade funcional ROI-ROI, sendo três delas bilaterais, totalizando 7 ROIs: o giro temporal superior bilateral (STG), o estriado ventral bilateral (VS), a área motora suplementar bilateral (SMA) e a região septo-hipotalâmica (SepHyp). A máscara binarizada para o STG foi gerada a partir do ATLAS anatômico AAL (TZOURIO-MAZOYER et al., 2002); para o VS (nucleus accumbens) foi utilizada uma esfera de 10mm de raio em torno da coordenada central [12 10 ±6] retirada de uma meta-análise (LIU et al., 2011); para o SMA foi utilizado o ATLAS anatômico do CONN e para a região septo-hipotalâmica, a máscara binarizada foi gerada a partir do resultado de um estudo anterior (MOLL et al., 2012b). O critério para seleção dessas ROIs foi baseado em nossas hipóteses experimentais. Esperamos que: (1) regiões subcorticais, (como o nucleus accumbens no estriado ventral) tenham uma conectividade maior com o córtex auditivo na condição sentir em relação à tarefa técnica e (2) que haja uma maior conectividade entre a área suplementar motora e o córtex auditivo para alegria em relação a ternura. (3) Para o contraste oposto esperamos uma maior conectividade da região septo-hipotalâmica com o córtex auditivo.

3.6.2 Predição categórica

Para cada par de ROIs encontrada nas análises de conectividade funcional foi testada a capacidade dessa conexão de prever qual emoção (alegria ou ternura) e tarefa (sentir ou

técnica) o sujeito estava realizando naquele momento. Para isso, foi calculada a correlação entre as séries temporais médias de duas ROIs (algoritmos em anexo) as 40 músicas em todas as condições/sessões experimentais. Uma curva ROC foi estimada para cada par de ROIs por sujeito para testar se os valores de conectividade funcional obtidos (em r) poderiam prever a categorial emocional (alegria ou ternura) ou a tarefa (sentir ou técnica) que estava sendo realizada.

3.7 Análises estatísticas adicionais

Todas as análises estatísticas adicionais foram geradas com o *software* R (versão 3.5.2, (R CORE TEAM, 2018)) através da interface de código do programa. Testes-t de Student foram utilizados para analisar dados com distribuição normal (pelo teste de normalidade Shapiro-Wilk). Dados com distribuição não normal foram analisados com testes não paramétricos (Mann-Whitney, Wilcoxon e Kruskal-Wallis). Testes binomiais foram aplicados quando apropriado. Para análises de predição foram utilizadas a regressão linear quando a variável predita era de propriedade contínua e a curva ROC para variáveis de distribuição binomial (ROBIN et al., 2011). O nível alfa de significância foi estabelecido como $p=0.05$, bicaudado.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados comportamentais

Os participantes pontuaram para cada uma das 20 músicas por categoria quão bem conseguiram sentir a emoção ou realizar a tarefa técnica. Essa pontuação foi realizada até um dia antes da primeira sessão de RM. Em média, os sujeitos conseguiram realizar bem as tarefas para cada música conforme mostra a FIGURA 25 (a, b e c).

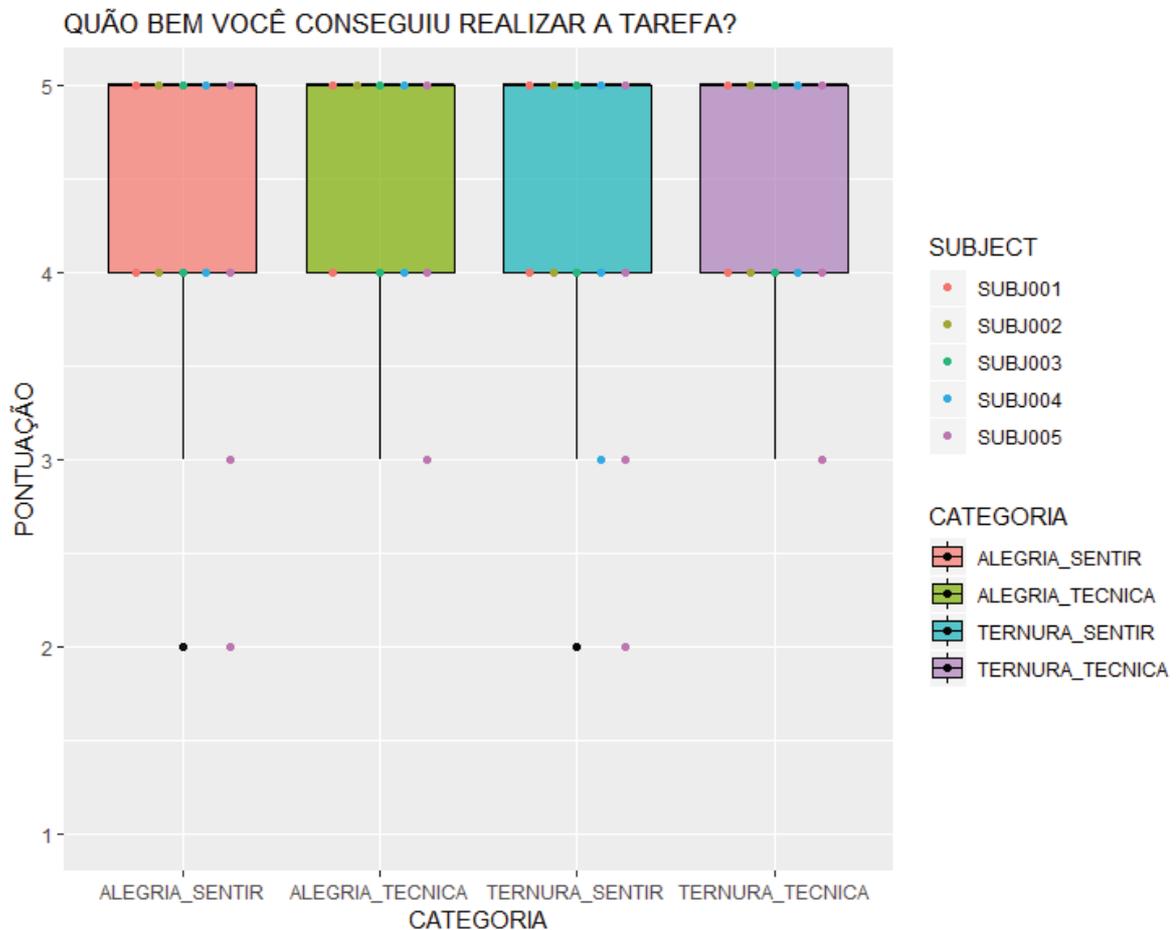


Figura 25 (a) : Média das pontuações individuais (considerando a pontuação para cada uma das 20 peças de ternura (T) e 20 peças de alegria (J), para os 5 primeiros participantes, os dados do SUBJ006 não foram registrados devido a erros de aquisição). Os participantes pontuaram quão bem conseguiram realizar a tarefa técnica e sentir a emoção numa escala de 1 a 5, após ouvirem cada peça fora da Ressonância Magnética Funcional. Pontuação média para a tarefa técnica = 4.75 ± 0.6 e para sentir = 4.44 ± 0.7 [média \pm DP]. Eixo X: Natureza da tarefa (técnica ou sentir); eixo Y: magnitude da pontuação.

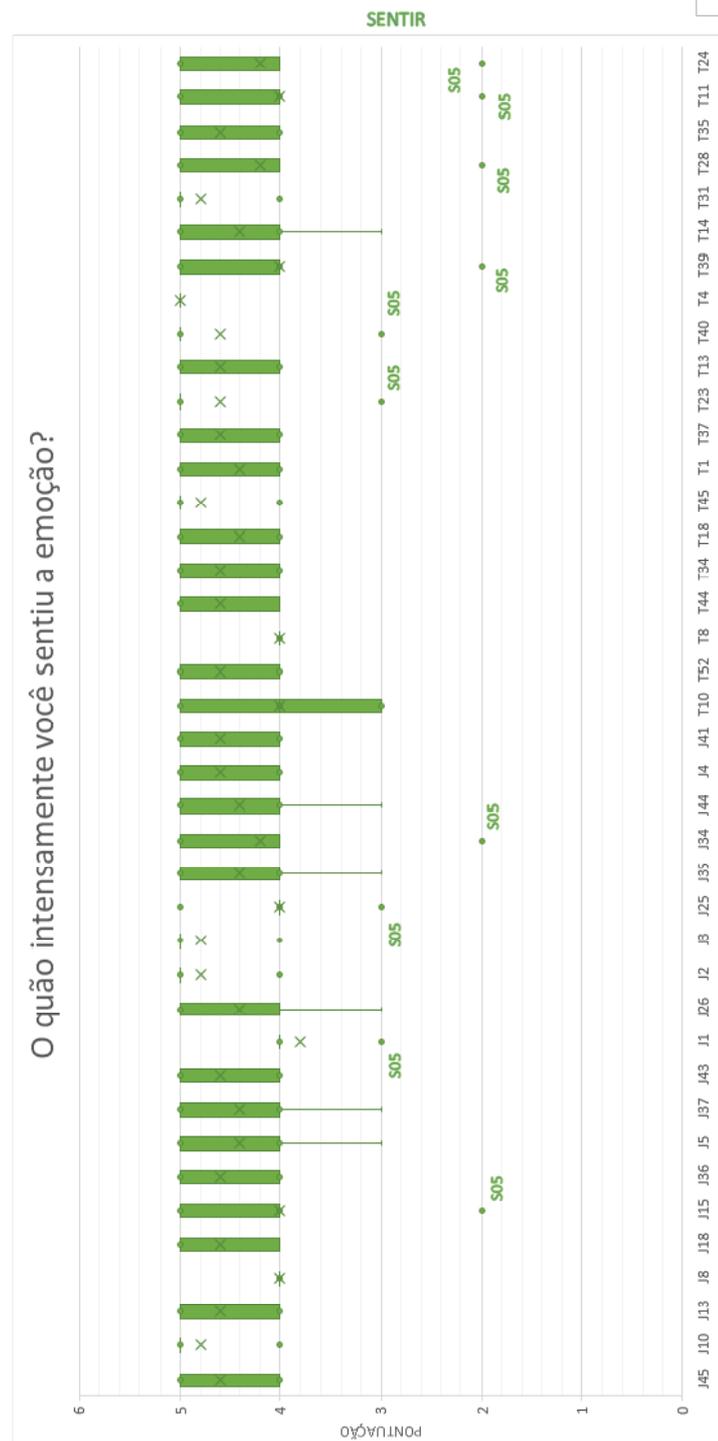


Figura 25 (b): Pontuações individuais para as 20 peças de ternura (T) e 20 peças de alegria (J) Os participantes pontuaram quão intensamente conseguiram sentir a emoção numa escala de 1 a 5, após ouvirem cada peça fora da RM. Os participantes conseguiram realizar as tarefas igualmente bem para todas as peças. Somente o sujeito 5 (S05) relatou uma emoção menos intensa para algumas músicas. Eixo Y: peça musical; eixo X: magnitude da pontuação. Média representada pelo símbolo em forma de cruz. Pontos isolados representam *outliers*. Barras representam desvio padrão. A sigla S05 indica medidas isoladas (*outliers*) do sujeito SUBJ005.

Durante o experimento, os participantes relataram a emoção sentida (numa escala de 1 a 5) logo após cada sequência dentro da RM. De acordo com as pontuações os participantes conseguiram sentir a emoção quando indicado e não sentir a emoção na tarefa técnica (Figura 26).

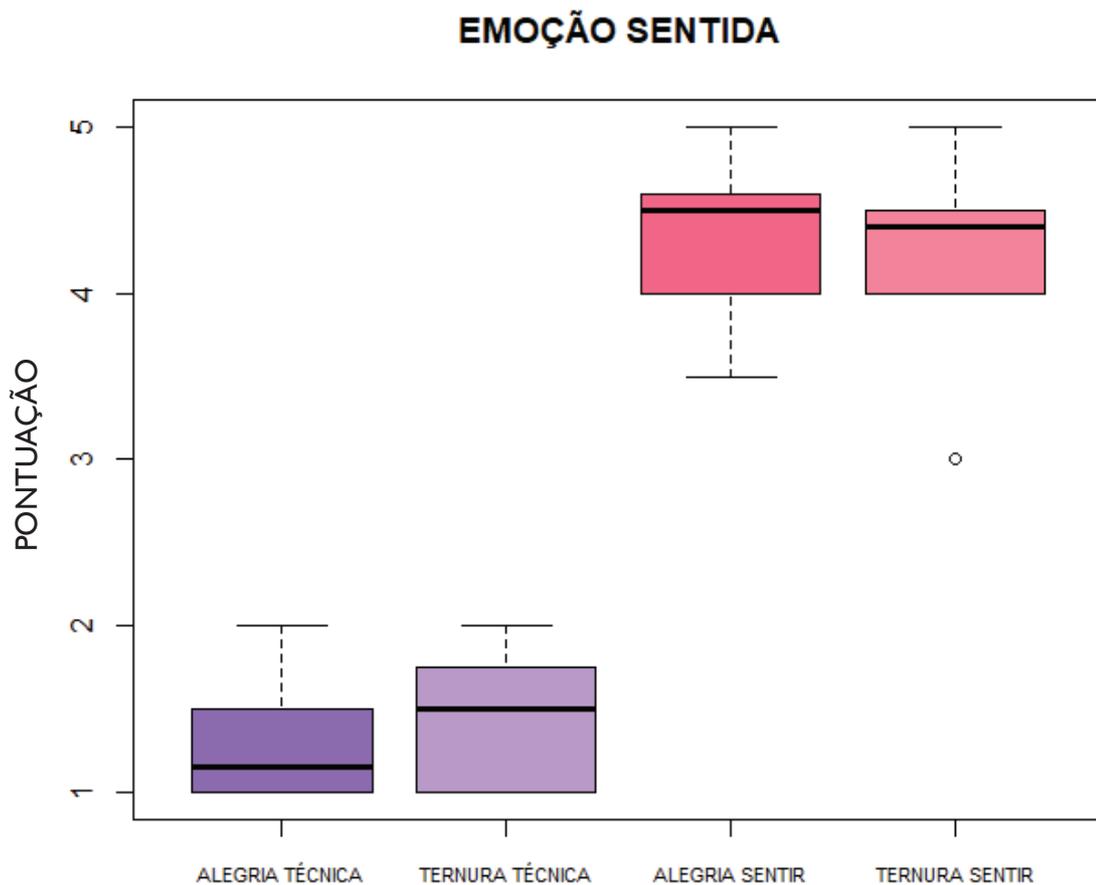


Figura 26: Intensidade da emoção sentida de uma escala de 1 a 5 para os seis participantes. Cada barra resume 24 valores (4 sessões por participante e por categoria/tarefa). Os participantes responderam à seguinte pergunta imediatamente após cada sequência: “O quão intensamente você sentiu a emoção?”. As respostas indicam que as tarefas *técnica* e *sentir* foram realizadas com sucesso. Pontuação média → tarefa técnica (alegria): 1.34 ± 0.4 , tarefa técnica (ternura): 1.42 ± 0.4 , sentir (alegria) = 4.35 ± 0.5 , sentir (ternura) = 4.27 ± 0.43 [média \pm DP]. Eixo X: Categoria emocional e tarefa; eixo Y: magnitude da pontuação. Ponto em destaque no gráfico indica *outlier*.

Após a sessão de Ressonância Magnética, os participantes pontuaram nove dimensões emocionais ao ouvir as músicas (escala GEMS). Os resultados mostram que as músicas escolhidas para evocar alegria ou ternura apresentam um perfil bem característico marcado pela categoria alvo. As músicas de alegria apresentaram maior pontuação na dimensão de alegria, seguido por força. Para as músicas de ternura, serenidade e nostalgia apresentaram maiores pontuações logo depois da dimensão alvo de ternura (FIGURA 27).

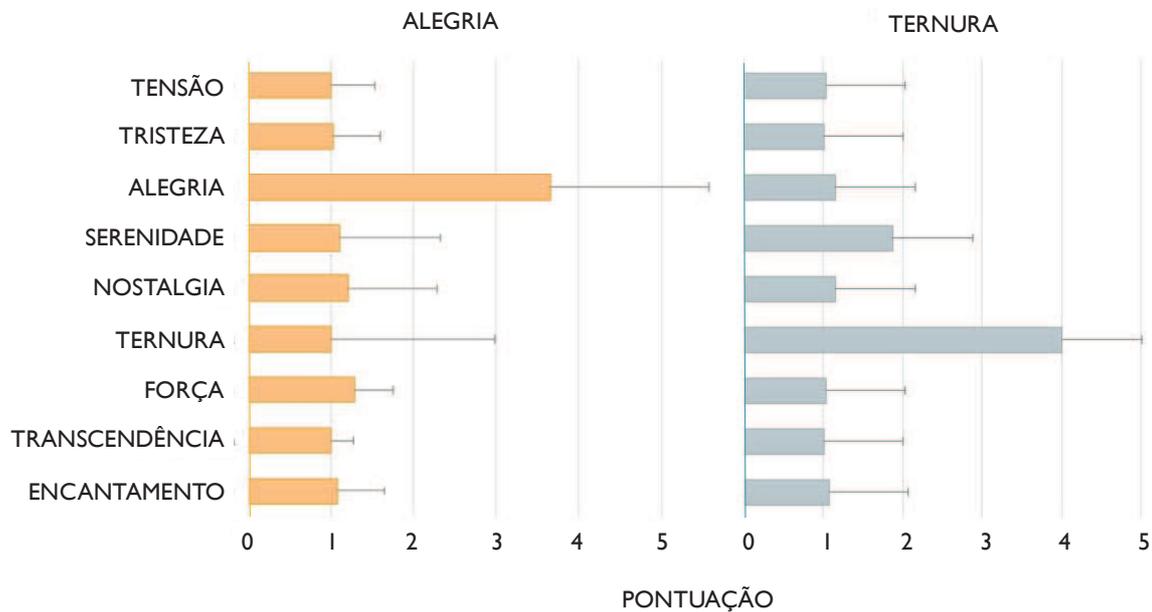


Figura 27: Pontuações da escala GEMS-9 descrevendo diferentes dimensões das emoções sentidas. A barra mostra mediana e desvio padrão entre 6 participantes sobre a média das 20 músicas por categoria. Os resultados mostram que as músicas escolhidas apresenta um perfil bem característico representativo das categorias alvo de ternura e alegria. Eixo X: magnitude da pontuação. Eixo Y: fatores emocionais da escala GEMS-9.

4.2. Classificação e identificação das peças musicais

As 40 peças musicais ouvidas foram comparadas de acordo com seu grau de similaridade cerebral (série temporal BOLD) se é possível identificar qual peça musical está sendo ouvida pelo participante através da atividade cerebral no seu córtex auditivo. Foram testados três modelos: *a priori* (máscara anatômica, modelo 1), fator espacial constante (seleciona os voxels mais consistentes sempre presentes para todas as peças, modelo 2), e variável (seleciona os voxels desconsiderando a exibição da peça alvo que está sendo testada a cada iteração, modelo 3). Os três modelos demonstraram-se eficazes na classificação e identificação das peças de acordo com a atividade gerada pelas músicas no córtex auditivo do participante.

4.2.1 Acurácia de classificação

Para abordar a hipóteses referentes ao objetivo 1, investigamos a possibilidade de identificar corretamente a peça alvo através do método do vizinho mais próximo. Para cada uma das 624 iterações foi realizada a correlação temporal voxel a voxel entre as séries

temporais BOLD entre as músicas dentro de uma região de interesse no córtex auditivo e, então, a correlação temporal média intramusical [$r(\text{AV})$] com a correlação temporal média intermusical [$r(\text{OT})$], foi comparada (Figura 13). Essas medidas foram modeladas em uma curva ROC considerando os $r(\text{AV})$ s e $r(\text{OT})$ s médios das 624 iterações para as 40 peças.

Modelo 1

A Figura 28 mostra que o modelo 1 foi eficaz para todos os seis participantes. Em média, o modelo foi 90.5% ($\pm 4\%$) eficaz em classificar corretamente a música alvo. A acurácia máxima encontrada foi de 94.8%. O participante SUBJ006 teve o pior desempenho, com acurácia = 84.6%.

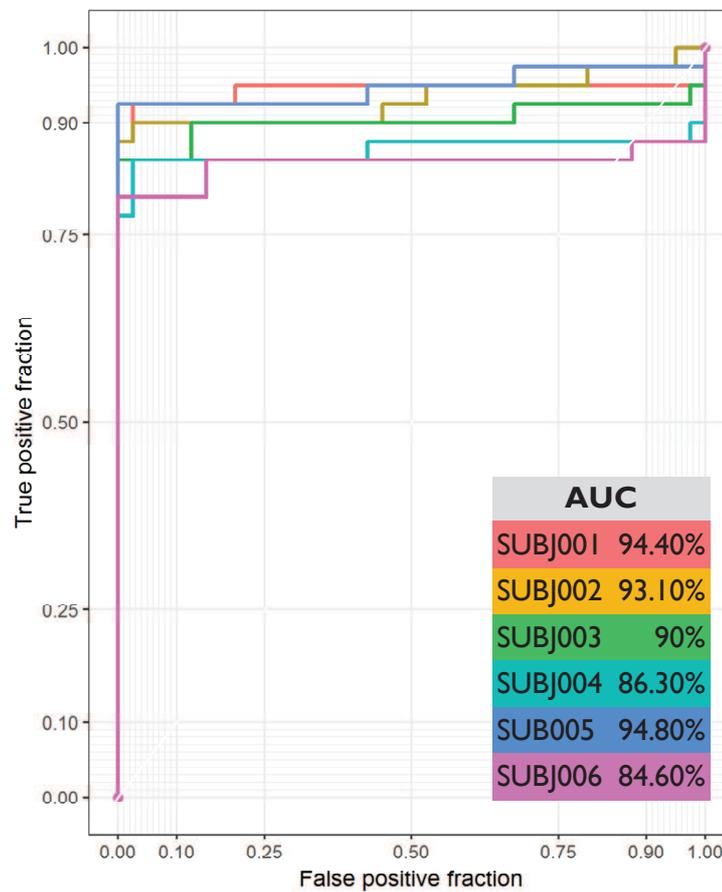


Figura 28.: Acurácia de classificação da música alvo para cada participante (AUC, área sob a curva) e taxas de sensibilidade (*true positive rate*, eixo Y) e 1-especificidade (*false positive rate*, eixo X) do modelo 1. O modelo foi eficaz para todos os participantes em classificar corretamente a música alvo. O objetivo dessa análise foi testar se é possível identificar qual peça musical está sendo ouvida pelo participante através da atividade cerebral numa máscara anatômica do giro temporal superior.

Modelo 2

O modelo 2 também demonstrou-se eficaz para todos os seis participantes (Figura 29), com índices ainda melhores de acurácia. Em média, esse modelo foi 93% ($\pm 4\%$) eficaz em classificar corretamente a música alvo. A acurácia máxima encontrada foi de 98.4%. O participante SUBJ006 teve o pior desempenho, com acurácia = 86.1%.

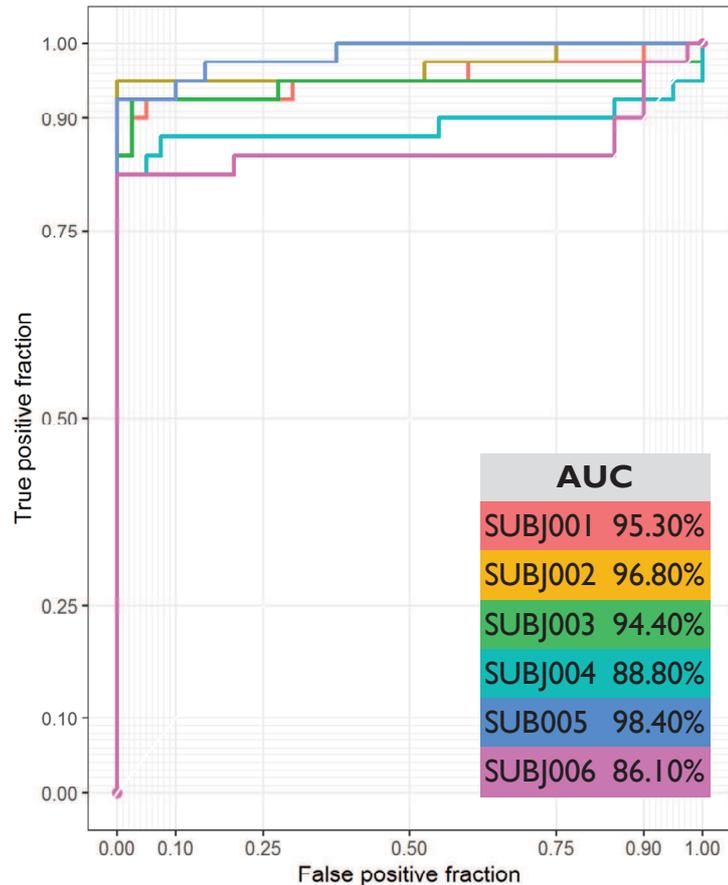


Figura 29.: Acurácia de classificação da música alvo para cada participante (AUC, área sob a curva roc) e taxas de sensibilidade (*true positive rate*, eixo Y) e 1-especificidade (*false positive rate*, eixo X) do modelo 2. O modelo foi eficaz para todos os participantes em classificar corretamente a música alvo. O objetivo dessa análise foi testar se é possível identificar qual peça musical está sendo ouvida pelo participante através da atividade cerebral na máscara de seleção dos voxels mais consistentes comuns a todas as músicas.

Modelo 3

A Figura 30 mostra que o modelo continuou eficaz para todos os seis participantes, porém em menor magnitude. Em média, o modelo foi 86% ($\pm 8\%$) eficaz em classificar corretamente a música alvo. A acurácia máxima encontrada foi de 98.9%. O participante SUBJ004 teve o pior desempenho, com acurácia = 78.4%.

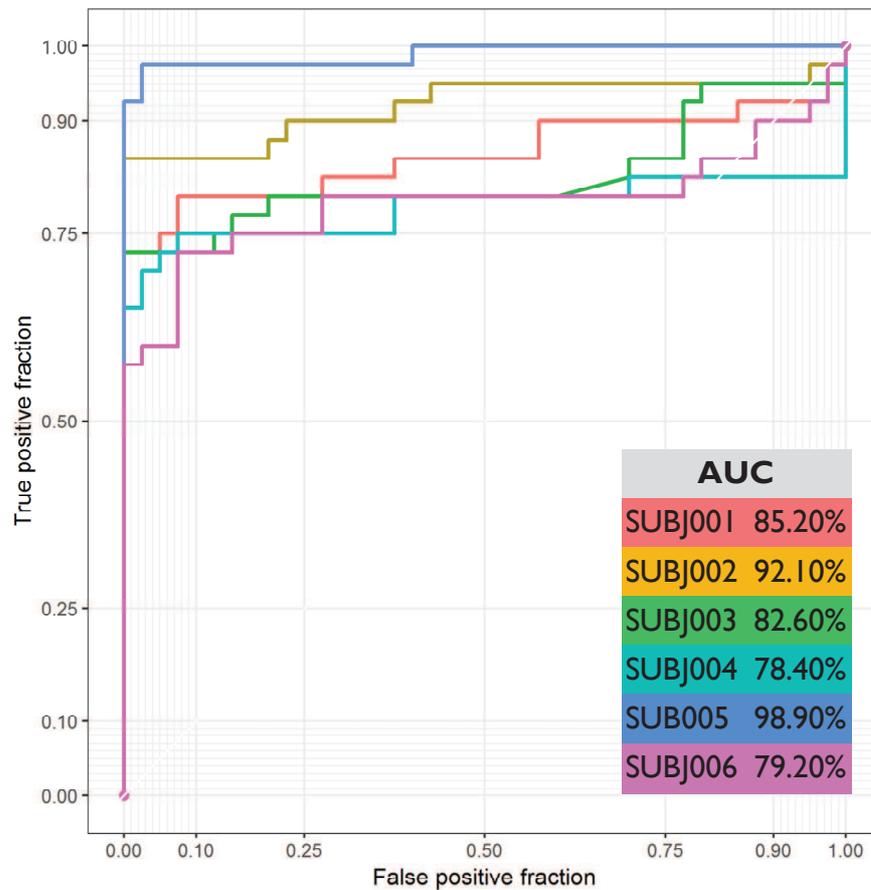


Figura 30.: Acurácia de classificação da música alvo para cada participante (AUC, área sob a curva roc) e taxas de sensibilidade (*true positive rate*, eixo Y) e 1-especificidade (*false positive rate*, eixo X) do modelo 3. O modelo foi eficaz para todos os participantes em classificar corretamente a música alvo. O objetivo dessa análise foi testar se é possível identificar qual peça musical está sendo ouvida pelo participante através da atividade cerebral na máscara de interseção dos voxels mais consistentes entre a música alvo e a outra música.

4.2.1.1 Lateralização da resposta

O mesmo procedimento foi realizado considerando o córtex auditivo esquerdo e direito separadamente a fim de explorar se existe algum efeito predominante de lateralidade. O modelo foi em média 78.4% ($\pm 5.7\%$) eficaz em classificar corretamente a música alvo considerando-se somente o córtex auditivo direito e 77.8% ($\pm 5.8\%$) considerando-se somente o córtex auditivo esquerdo. Logo não foi encontrado efeito de lateralidade ($p = 0.84$; $W[5]=23$, Wilcoxon Signed-Rank Test). Essa análise foi realizada utilizando o mesmo *feature selection* do modelo 2.

4.2.2 Magnitude da Consistência Temporal

A Figura 31 (a,b e c) avalia se a série temporal BOLD da própria peça seja mais similar a ela mesma em uma outra exibição (consistência intra-musical) do que à exibição de outra peça musical (consistência inter-musical), mostrando a diferença do grau de correlação da peça alvo com ela mesma e com as outras músicas para dos modelos 1,2 e 3, respectivamente. Essa comparação foi significativa para todos os participantes com tamanho de efeito muito grande (> 1.30) em todos os modelos.

Modelo 1

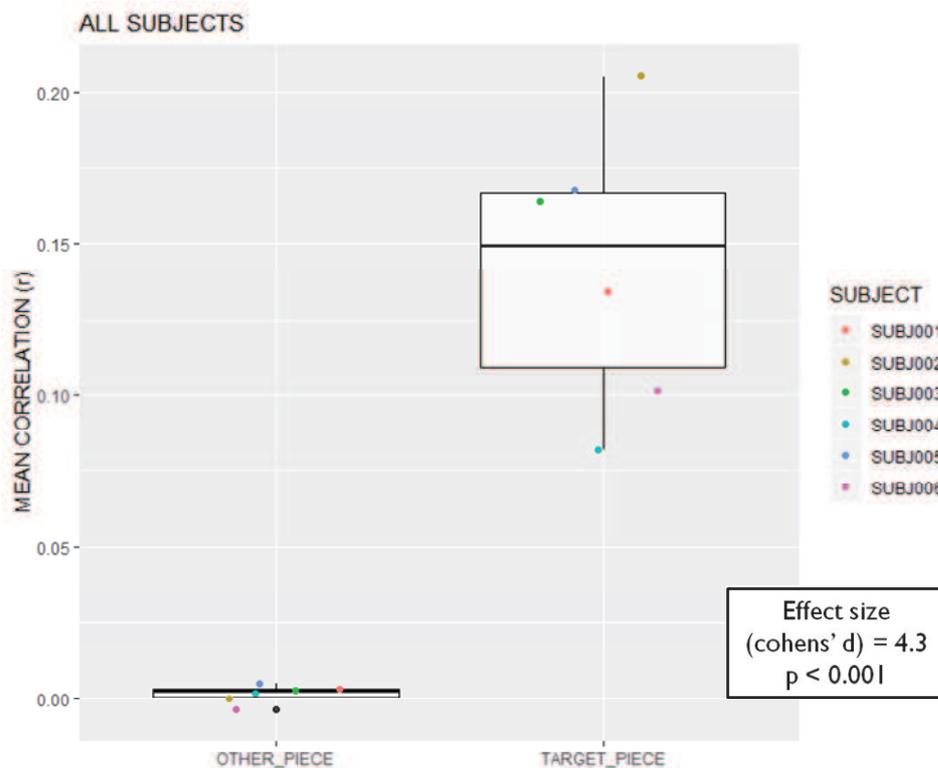


Figura 31 (a): Correlação temporal média (MEAN CORRELATION, calculada pela média das permutações) intramusical (TARGET PIECE) e intermusical (OTHER PIECE) para todos os sujeitos (ALL SUBJECTS) no modelo 1 (média \pm DP). Tamanho de efeito (*effect size*) significativo de 4.3 para a diferença entre as médias a nível de análise, considerando os seis participantes (SUBJECT). Todos os sujeitos apresentaram diferença e tamanho de efeito significativos a nível de indivíduo, quando analisados separadamente ($p < 0.001$, tamanho de efeito > 1.12).

Modelo 2

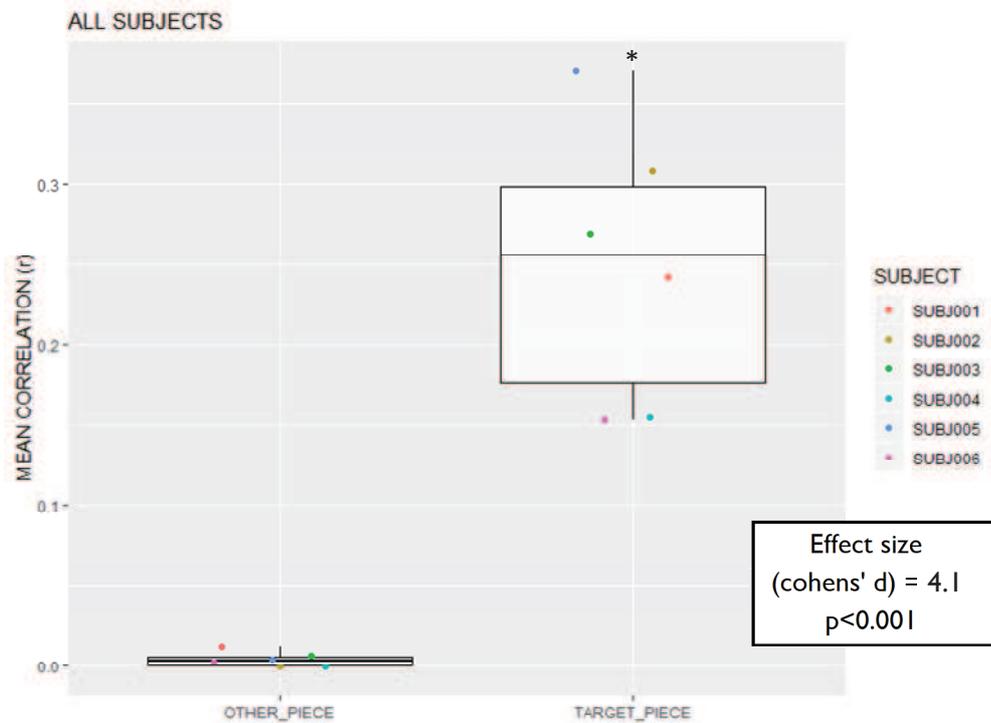


Figura 32 (b): Correlação temporal média (MEAN CORRELATION, calculada pela média das permutações) intramusical (TARGET PIECE) e intermusical (OTHER PIECE) para todos os sujeitos (ALL SUBJECTS) no modelo 2 (média \pm DP). Tamanho de efeito (*effect size*) significativo de 4.1 para a diferença entre as médias a nível de análise, considerando os seis participantes (SUBJECT). Todos os sujeitos apresentaram diferença e tamanho de efeito significativos a nível de indivíduo, quando analisados separadamente ($p < 0.001$, tamanho de efeito > 1.75).

Modelo 3

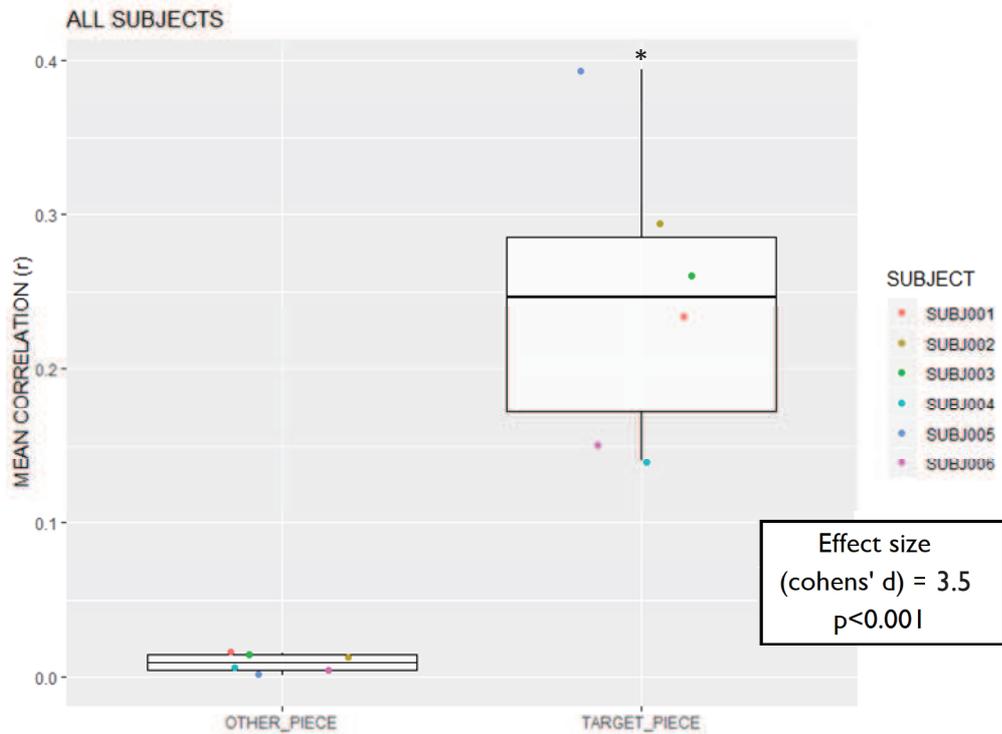


Figura 33 (c): Correlação temporal média (MEAN CORRELATION, calculada pela média das permutações) intramusical (TARGET PIECE) e intermusical (OTHER PIECE) para todos os sujeitos (ALL SUBJECTS) no modelo 3 (média \pm DP). Tamanho de efeito (*effect size*) significativo de 3.5 para a diferença entre as médias a nível de análise, considerando os seis participantes (SUBJECT). Todos os sujeitos apresentaram diferença e tamanho de efeito significativos a nível de indivíduo, quando analisados separadamente ($p < 0.001$, tamanho de efeito > 1.06).

As Figuras 34 e 35 ilustram exemplos da magnitude da consistência temporal de cada uma das outras peças em relação à peça alvo. A ordenação das outras peças está disposta em grau decrescente de magnitude da correlação intermusical média [$r(OV)$]. Para fins de ilustração, foi selecionado um exemplo em que a consistência intra-musical é maior em comparação a todas as outras 40 peças (Figura 34 (a,b e c)) e um exemplo em que a magnitude da consistência intra-musical é menor que algumas outras peças (Figura 35 (a,b e c)).

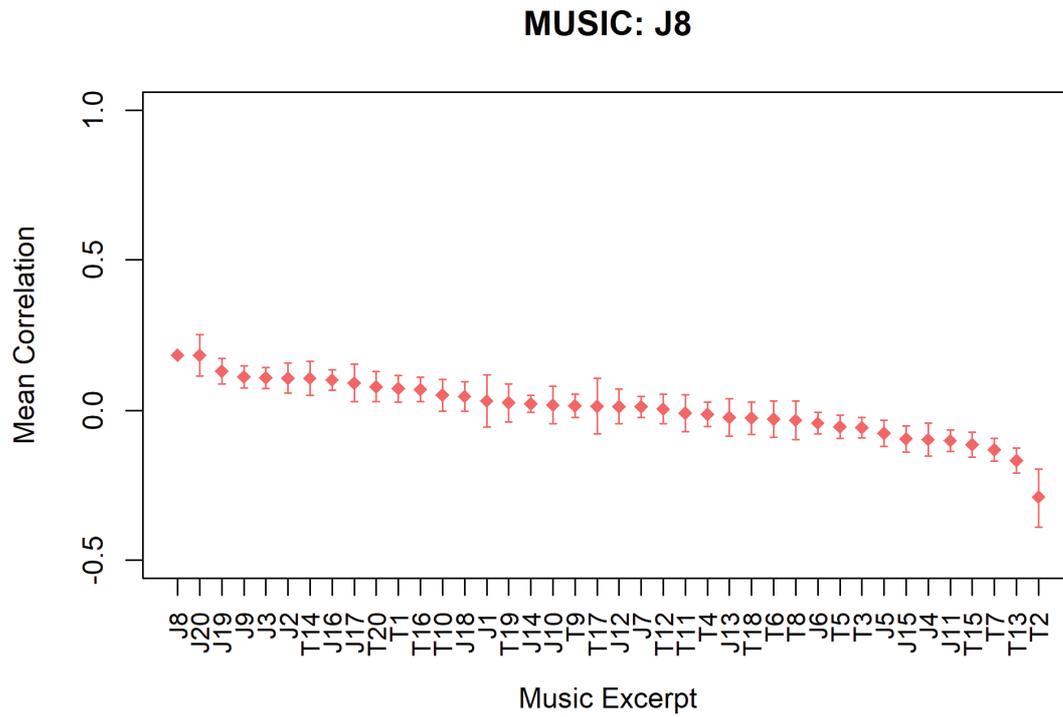


Figura 34 (a): Peças musicais (*music excerpt*) dispostas de acordo com a correlação média (*mean correlation* \pm DP) das séries temporais BOLD no córtex auditivo do participante com *feature selection* de fator espacial *a priori*. Nesse exemplo a peça alvo é J8, participante SUBJ001. Eixo X: peça musical; eixo Y: Magnitude da correlação média (r de *pearson*).

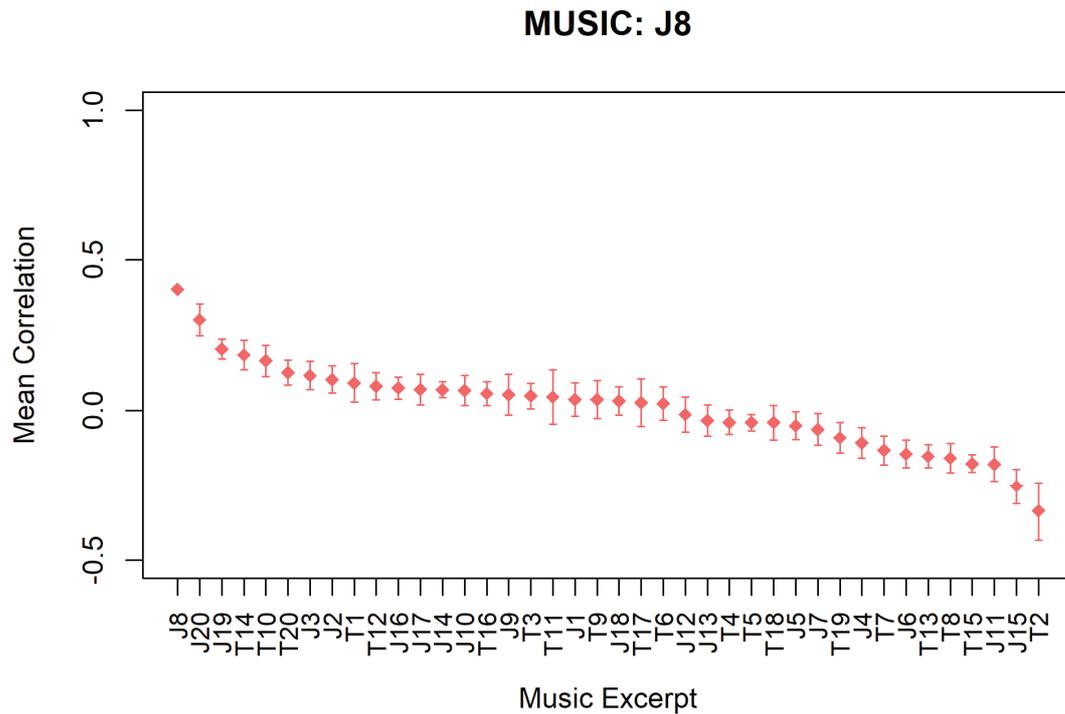


Figura 34 (b) : Peças musicais (*music excerpt*) dispostas de acordo com a correlação média (*mean correlation* \pm DP) das séries temporais BOLD no córtex auditivo do participante com *feature selection* de fator espacial constante. Nesse exemplo a peça alvo é J8, participante SUBJ001. Eixo X: peça musical; eixo Y: Magnitude da correlação média (*r* de *pearson*).

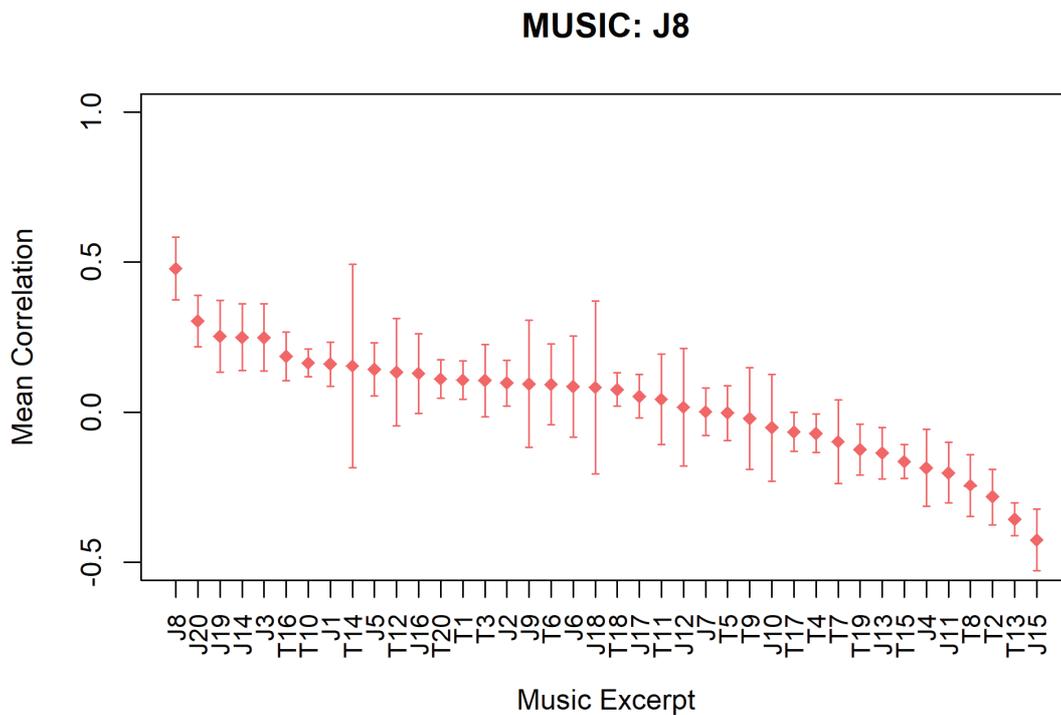


Figura 34 (c): Peças musicais (*music excerpt*) dispostas de acordo com a correlação média (*mean correlation* \pm DP) das séries temporais BOLD no córtex auditivo do participante com *feature selection* de fator espacial variável. Nesse exemplo a peça alvo é J8, participante SUBJ001. Interessante notar que a variabilidade das medidas é muito maior aqui do que na Figura 4-8 (a,b). Provavelmente devido ao fator espacial variável inserido nesse caso. Eixo X: peça musical; eixo Y: Magnitude da correlação média (r de *pearson*).

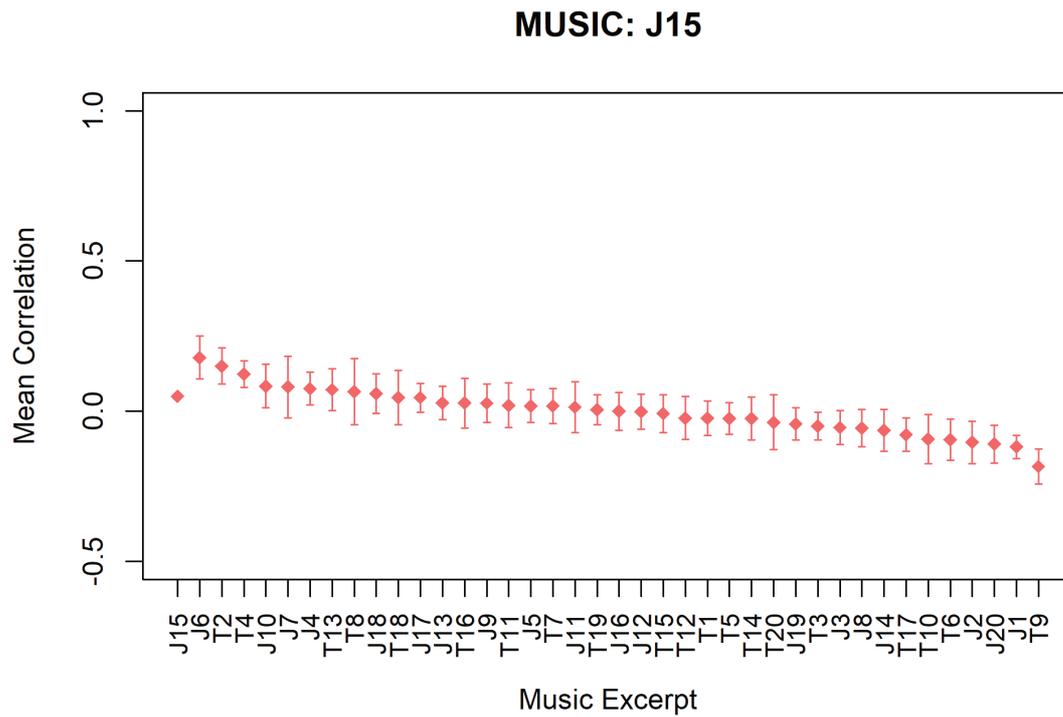


Figura 35 (a): Peças musicais (*music excerpt*) dispostas de acordo com a correlação média (*mean correlation* \pm DP) das séries temporais BOLD no córtex auditivo do participante com *feature selection* de fator espacial *a priori*. Nesse exemplo a peça alvo é J15, participante SUBJ001. Eixo X: peça musical; eixo Y: Magnitude da correlação média (r de *pearson*).

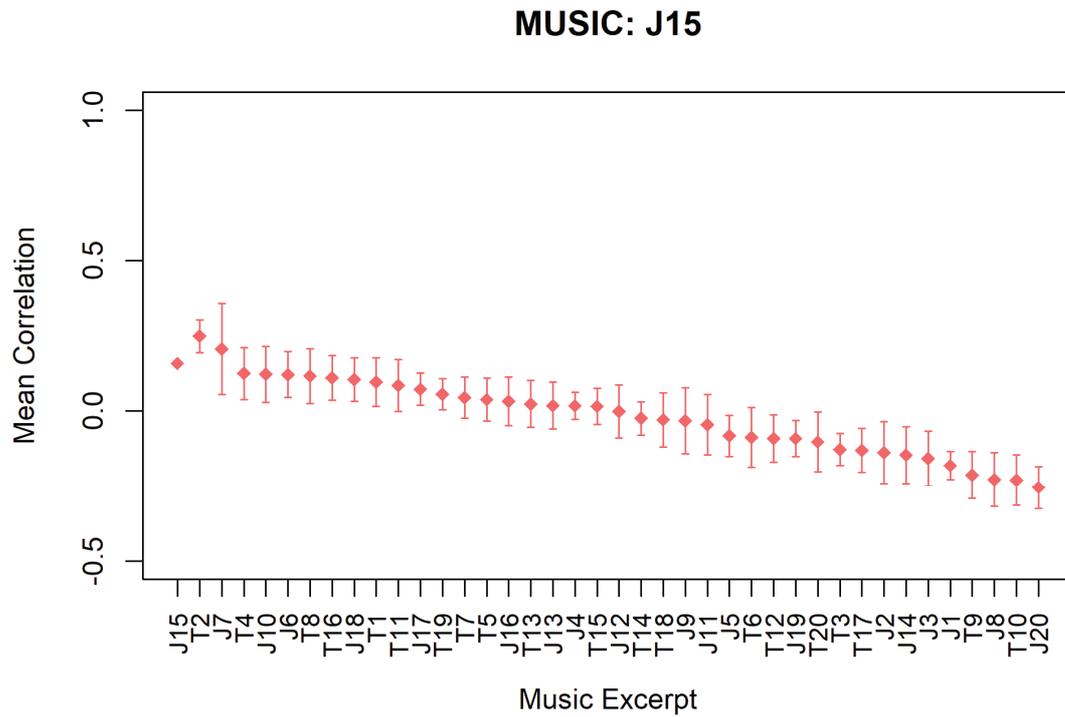


Figura 35 (b) : Peças musicais (*music excerpt*) dispostas de acordo com a correlação média (*mean correlation* \pm DP) das séries temporais BOLD no córtex auditivo do participante com *feature selection* de fator espacial constante. Nesse exemplo a peça alvo é J15, participante SUBJ001. Eixo X: peça musical; eixo Y: Magnitude da correlação média (*r* de *pearson*).

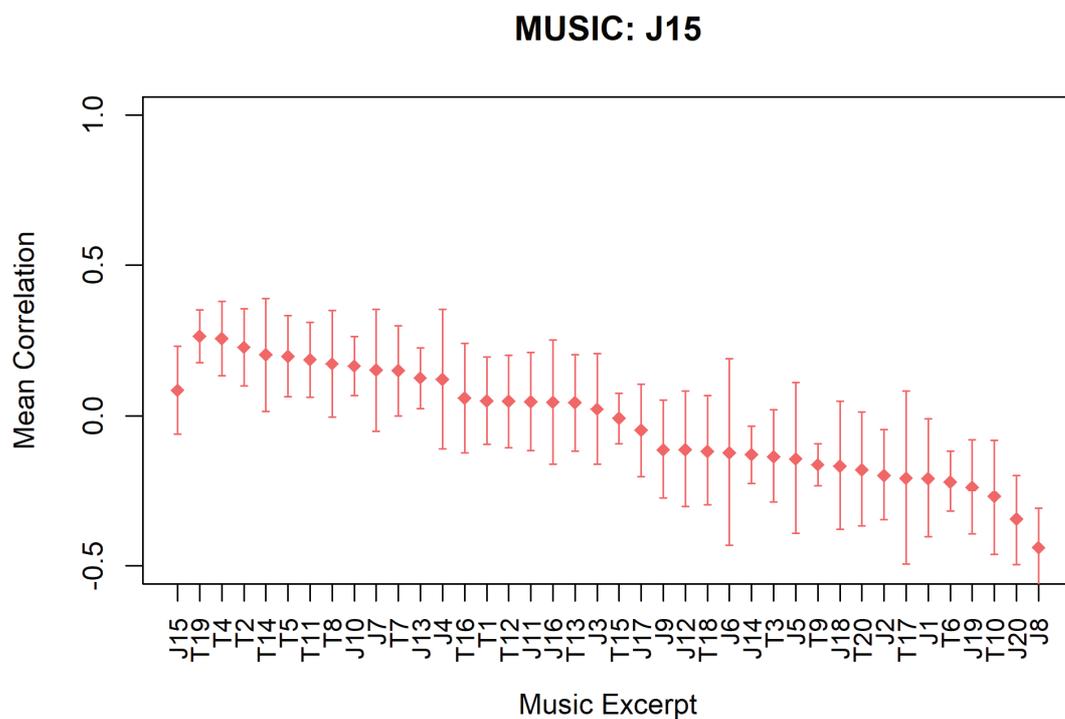


Figura 35 (c): Peças musicais (*music excerpt*) dispostas de acordo com a correlação média (*mean correlation* \pm DP) das séries temporais BOLD no córtex auditivo do participante com *feature selection* de fator espacial variável. Nesse exemplo a peça alvo é J15, participante SUBJ001. Eixo X: peça musical; eixo Y: Magnitude da correlação média (r de *pearson*).

A Figura 36 (a,b e c) ilustra o histograma de distribuição do número de vezes em que a magnitude absoluta da correlação intramusical da peça alvo foi maior que a correlação intermusical de todas as 39 outras peças (primeira posição), 38 peças (segunda posição no eixo X do gráfico), 37 outras peças (terceira posição) e assim por diante, até 0 outras peças (posição 40). É possível observar que a peça alvo situa-se predominantemente nas primeiras posições para todos os modelos.

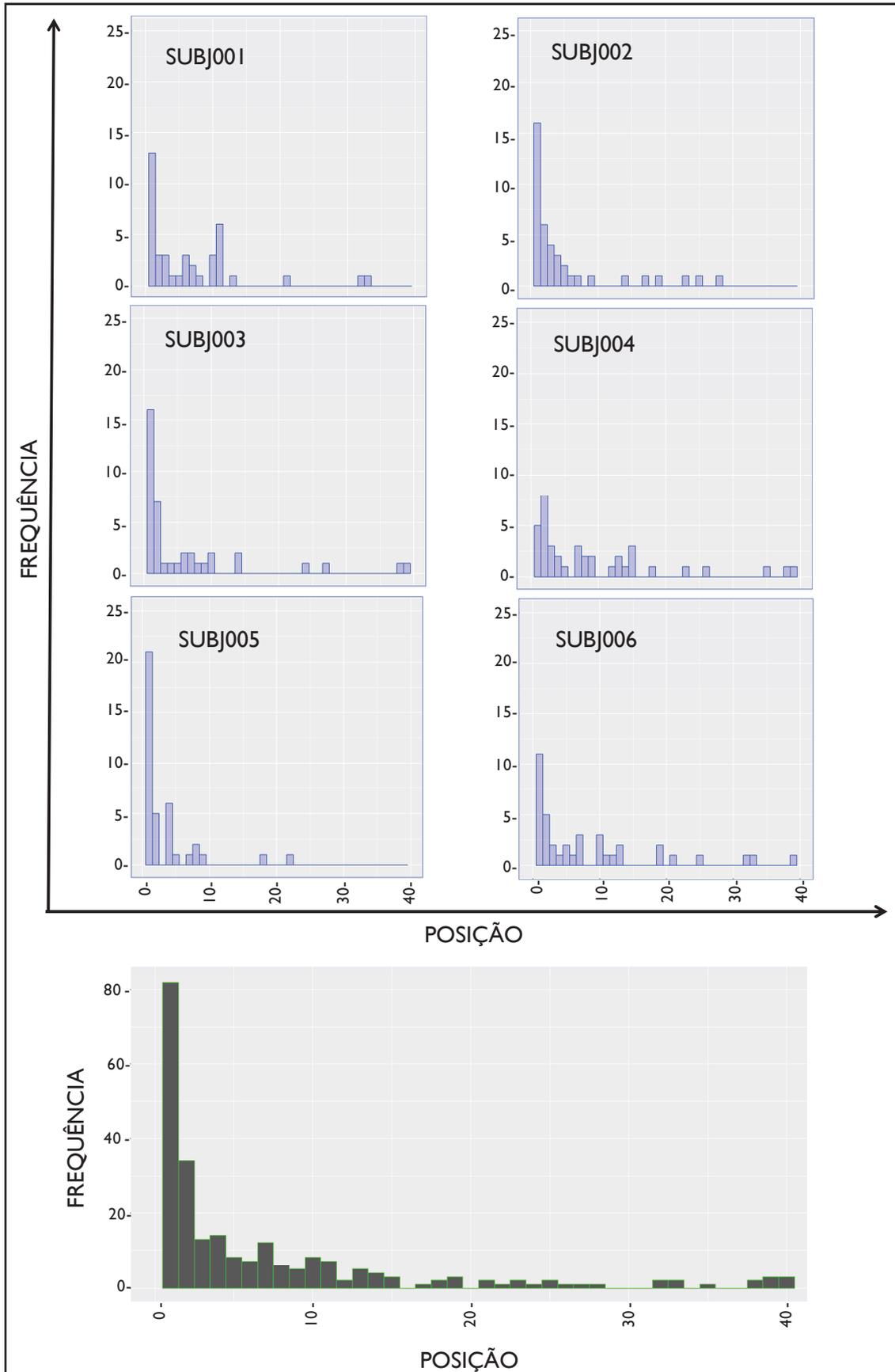


Figura 36 (a) : Número de vezes (frequência) com que a peça alvo situou-se em cada posição para o modelo 1 a nível de indivíduo (acima) e cumulativa para todos os participantes (abaixo).

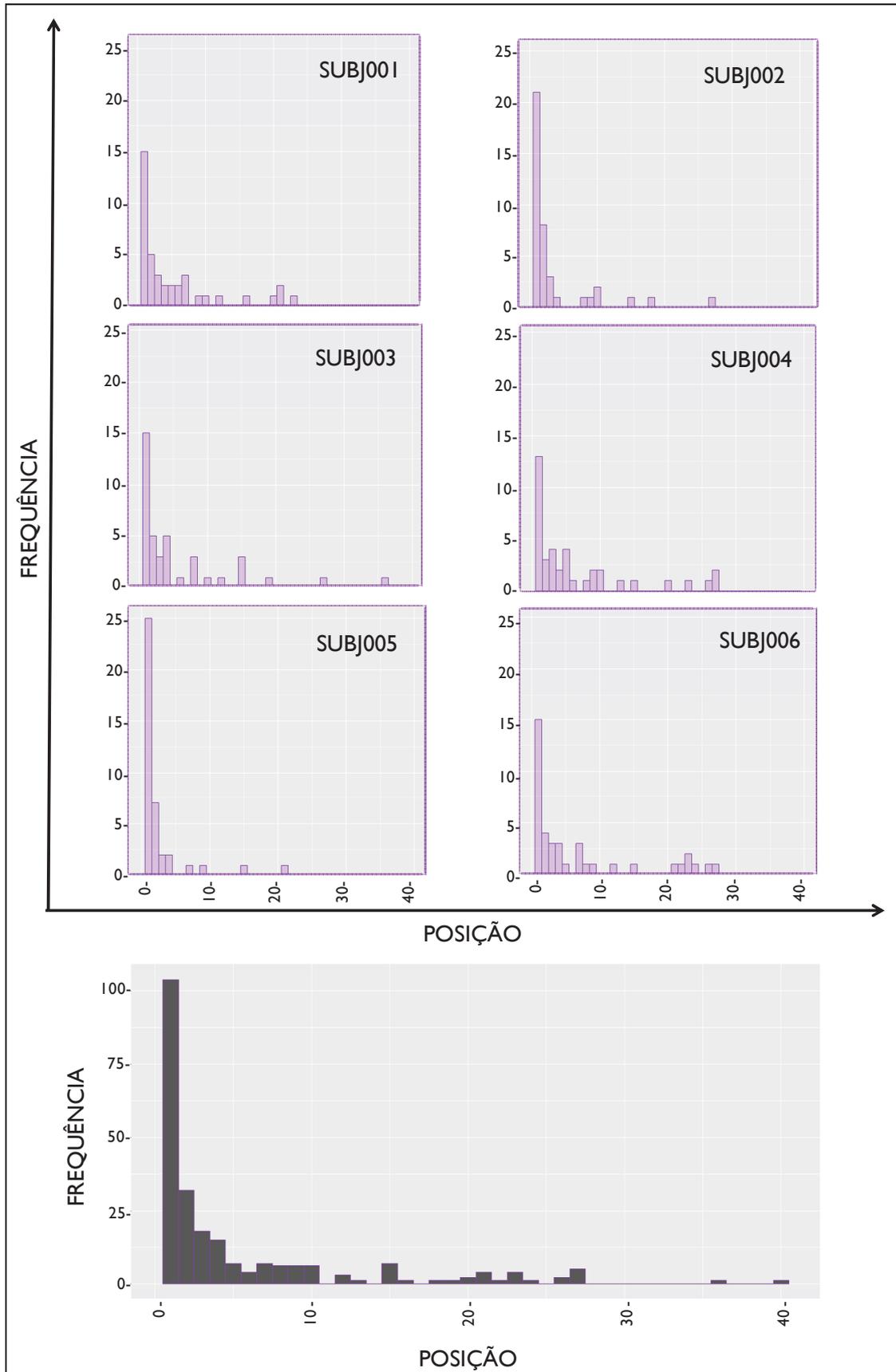


Figura 36 (b) : Número de vezes (frequência) com que a peça alvo situou-se em cada posição para o modelo 2 a nível de indivíduo (acima) e cumulativa para todos os participantes (abaixo).

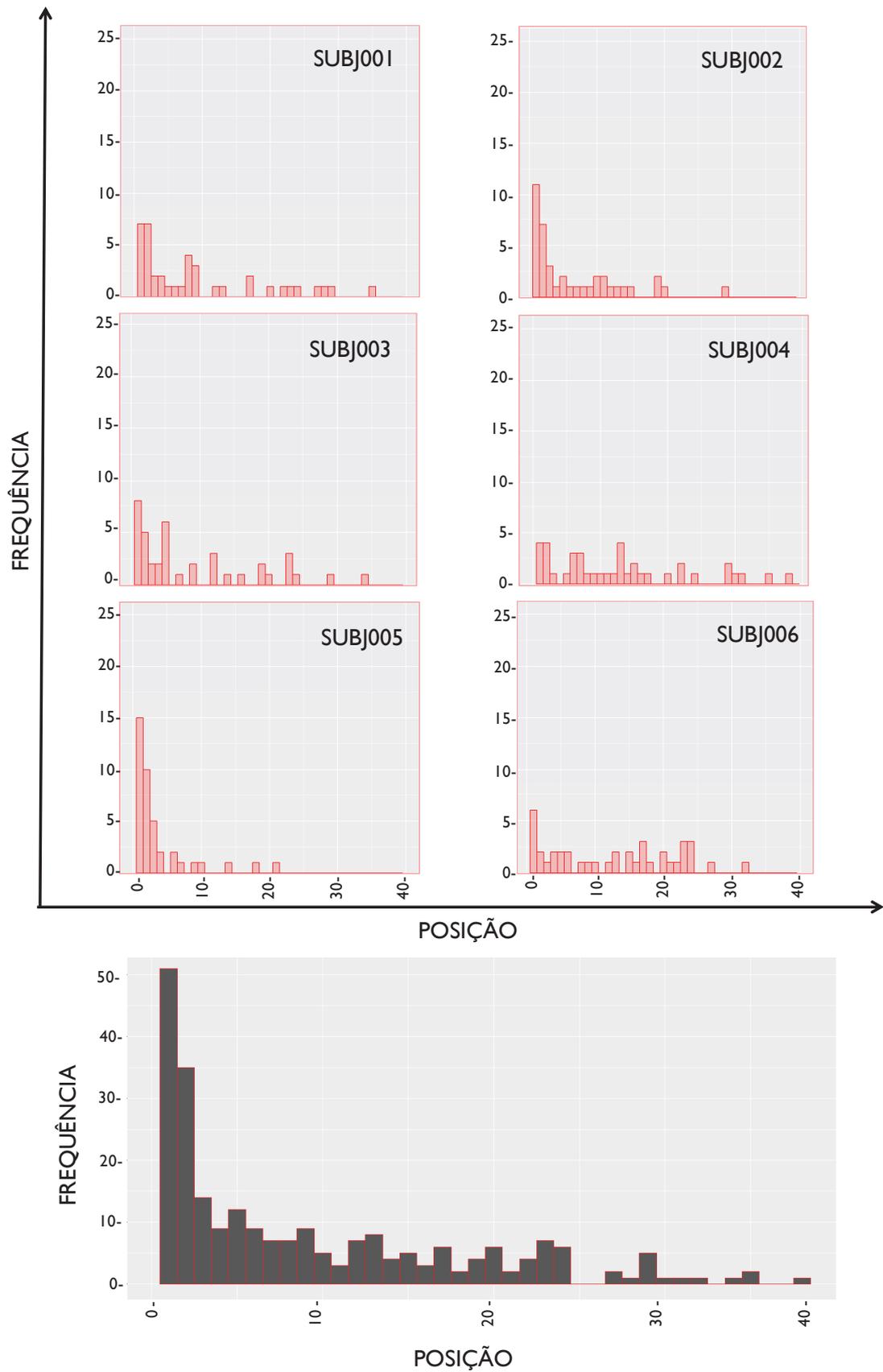


Figura 36 (c): Número de vezes (frequência) com que a peça alvo situou-se em cada posição para o modelo 3 a nível de indivíduo (acima) e cumulativa para todos os participantes (abaixo). O modelo 3 apresentou o pior desempenho dentre os três modelos testados para essa medida, já que o grau de variabilidade do modelo afeta diretamente esse histograma.

Uma possível aplicação para esse tipo de análise é construir algo próximo a um *Spotify* cerebral específico para cada participante (Tabela 4-1), que indicaria qual a próxima música a ser tocada de acordo com sua semelhança a nível cerebral. Aqui foram geradas simulações de possíveis *playlists* a partir desse dado. As *playlists* foram criadas para cada participante considerando a primeira peça T1 fixa como referência. Em seguida, foi adicionada a peça mais semelhante a T1 para aquele participante, ou seja, a peça que situou-se na segunda posição. Tomemos como exemplo o SUBJ002. Para esse sujeito, essa música é a T16. Para selecionar a terceira música da *playlist*, foi escolhida a música que mais se assemelhasse a T16, nesse caso J17. A quarta música é aquela que mais se assemelha à J17 e assim por diante. Logo, a ordem de proximidade final entre as peças considera sempre a peça alvo (música atual da *playlist*) com a peça que a ela mais se assemelha.

Tabela 4 *Playlists* criadas de acordo com a atividade cerebral de cada participante.

SUBJ001	SUBJ002	SUBJ003	SUBJ004	SUBJ005	SUBJ006
T1	T1	T1	T1	T1	T1
T19	T16	J9	J15	J12	T7
J19	J17	T13	J6	J9	J11
T20	J8	T20	T19	T20	T12
J9	J14	T3	J16	J20	T19
T6	T5	J18	T2	J19	T17
J2	J18	J14	T11	J18	J7
J12	T18	J12	T10	T4	J16
T10	J15	T7	T20	J5	T6
J20	J11	T16	J12	T10	J5
T14	J9	T15	T7	T3	T10
J1	T13	T6	J9	T17	J20
T17	J19	T2	T9	J3	T3
J3	T8	J11	T6	T5	T20
J8	T10	T14	T18	J8	J1
J16	J4	J6	J14	J2	J2
J7	T15	T19	T5	T7	T13
T2	J5	T12	J4	T13	J12
J4	J13	J8	J7	J13	J6
J5	J3	T5	J10	T6	T9
T3	T3	T9	T17	T2	J13
T18	T20	J1	J19	T15	T14
J6	T4	T10	T3	J10	J18
T13	J20	T4	J20	T16	J15
J11	J1	J17	T13	J11	J3
J13	T9	J13	J11	J16	T2
J15	T6	J5	T12	J4	J19
T4	T2	J7	J17	J6	J4
J18	J12	T8	T15	T14	T16
T15	T11	J3	T14	T19	J17
T5	J6	J10	T4	T12	T11
J17	T14	J19	T16	T9	J14
T11	T12	J15	J13	T11	J10
T9	J16	T17	T8	J15	T18
J14	T19	T18	J1	J14	T4
T12	T7	J20	J3	T18	J9
T16	J2	J2	J18	J17	J8
J10	J7	T11	J5	J7	T5
T8	J10	J4	J2	J1	T15
T7	T17	J16	J8	T8	T8

4.2.2.1 Características acústicas (*features* musicais)

Através de uma análise de correlação canônica foi explorada a possibilidade de que o grau de similaridade entre as peças musicais no córtex auditivo pudesse ser explicado pela distribuição das músicas no espectro de características acústicas, ou *features* musicais. Os *features musicais* (detalhados na Tabela 5) foram extraídos conforme descrito por Hoefle et. al (HOEFLE et al., 2018). Não foi encontrada relação entre a relação de proximidade das músicas e sua similaridade no espaço de *features* musicais. Isso foi explorado através de uma análise de correlação canônica, na qual a variável dependente eram as séries temporais de 21 *features* musicais e a variável independente a ordem de proximidade entre as músicas. Essa análise foi realizada utilizando o mesmo *feature selection* do modelo 2.

Tabela 5 – Descrição das características musicais, seguindo ALLURI *et al.* (2012).

NOME	DESCRIÇÃO	JANELA
<i>Zero-Crossing-Rate</i>	Quantidade das vezes que o sinal de áudio passa pelo zero por unidade de tempo.	25 ms
<i>Spectral centroid</i>	Centro de massa da densidade espectral.	25 ms
<i>Brightness</i>	Proporção entre energia em frequências maiores e menores de 1500 Hz.	25 ms
<i>Spectral Entropy</i>	Entropia da densidade espectral, utilizando a entropia relativa de Shannon.	25 ms
<i>Spectral Rolloff</i>	O valor da frequência embaixo do qual tem 85% de energia na densidade espectral. É uma forma de descrever a forma da densidade espectral (TZANETAKIS; COOK, 2002).	25 ms
<i>Spectral Flux</i>	Medida de alteração da densidade espectral, definida pela diferença quadrada entre densidades espectrais de duas janelas sucessivas.	25 ms
<i>Spectral Spread</i>	Desvio padrão da densidade espectral.	25 ms
<i>Spectral Flatness</i>	Entropia de Wiener, definida pela razão entre média geométrica e aritmética. O valor máximo é obtido para ruído branco, e o valor mínimo para um tom de uma única frequência.	25 ms
<i>Sub-band flux</i>	Medida de alteração da densidade espectral, calculada separadamente para 10 bandas de frequência. A percepção das bandas com frequências baixas de 50Hz-200Hz foi descrita como “ <i>Fullness</i> ”, e nas frequências mais altas de 1600 Hz – 6400 Hz como “ <i>Activity</i> ” (ALLURI; TOIVIAINEN, 2010)	25 ms
<i>Key clarity</i>	Medida da clareza tonal, baseada em estimativas de alturas de tons.	3 s
<i>Pulse clarity</i>	Medida da clareza do ritmo, baseada na autocorrelação do envelope.	3 s

4.2.3 Comparação entre os modelos

A Figura 37 mostra a acurácia de classificação para os três modelos. O modelo com fator espacial constante apresentou acurácia média de 93%, enquanto os modelos com fator espacial *a priori* e variável apresentaram acurácia média de 90% e 86%, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os modelos. Isso mostra que mesmo endurecendo progressivamente a metodologia usada para calcular o *feature selection*, a classificação continua eficaz.

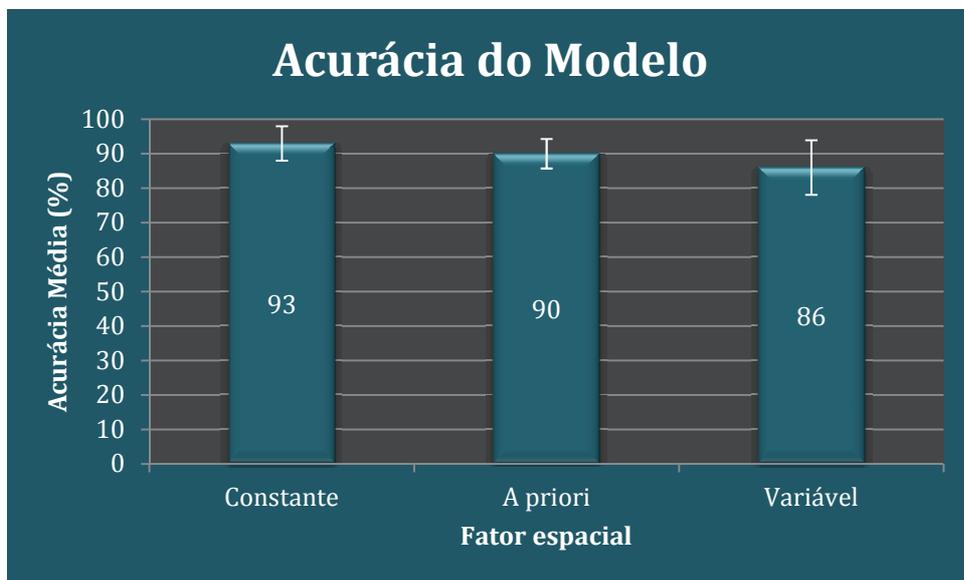


Figura 37: Acurácia média (\pm DP) entre os seis participantes para os três modelos de classificação (*feature selection* com fator espacial constante [modelo 2], *a priori* [modelo 1] ou variável [modelo 3]). Não foi observada diferença significativa entre os modelos (Kruskal-Wallis chi-squared [2] = 3.19, $p = 0.14$). Eixo X: Fator espacial (constante, *a priori* ou variável); eixo Y: Acurácia média (%).

A Figura 38 mostra o tamanho de efeito dos modelos. Todos os tamanhos de efeito foram extremamente satisfatórios.

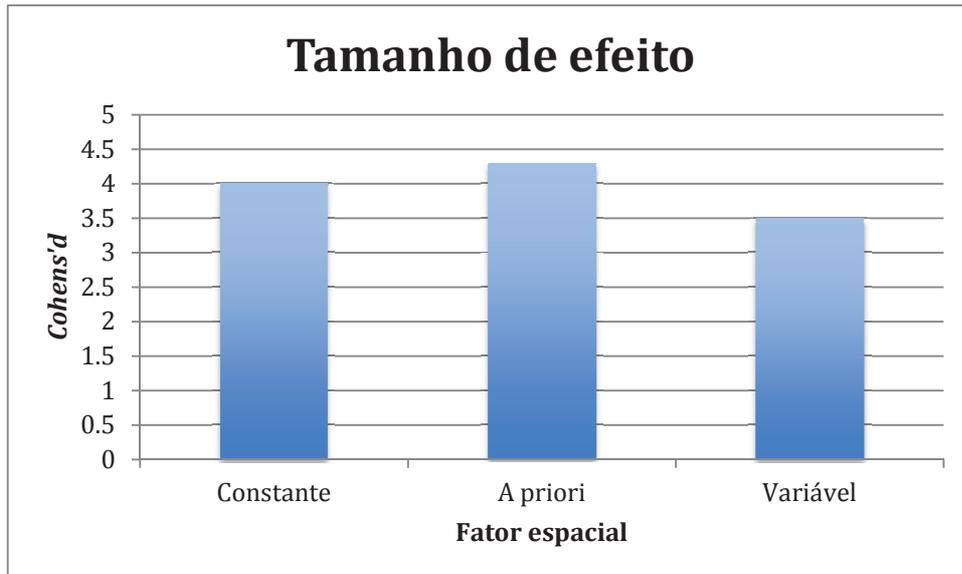


Figura 38: Tamanho de efeito médio entre os seis participantes para os três modelos de classificação (*feature selection* com fator espacial constante [modelo 2] = 4.1 ; *a priori* [modelo 1] = 4.3; ou variável [modelo 3] = 3.5). Todos os tamanhos de efeito são extremamente satisfatórios (> 1.30).

O modelo de fator espacial variável apresentou maior variância que os outros dois modelos conforme mostra a Figura 39.

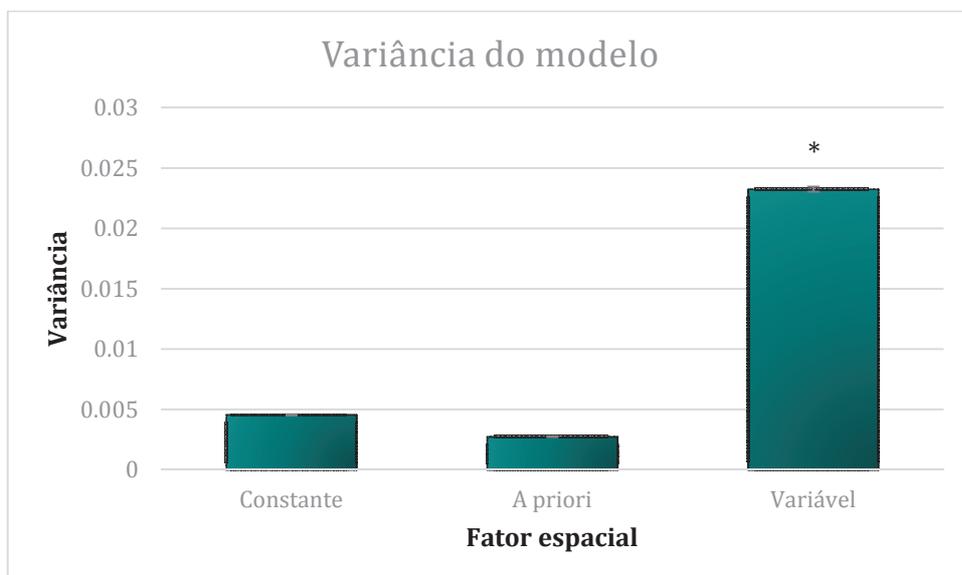


Figura 39: Variância média (\pm DP) dos seis participantes para os três modelos de classificação (*feature selection* com fator espacial constante [modelo 2], *a priori* [modelo 1] ou variável [modelo 3]). Foi observada diferença significativa entre os modelos (Kruskal-Wallis chi-squared [2] = 14.3, $p = 0.0007$). Um teste *post-hoc* mostrou diferença significativa entre o modelo variável e os dois outros modelos (Dunn test [Z] = 3.78, $p = 0.0004$ [a

priori] e $[Z] = 2.05$, $p = 0.05$ [constante]). Eixo X: Fator espacial (constante, a priori ou variável); eixo Y: Variância (*pearson r*²).

A correlação média apresentada pelos modelos pode ser observada na Figura 40.

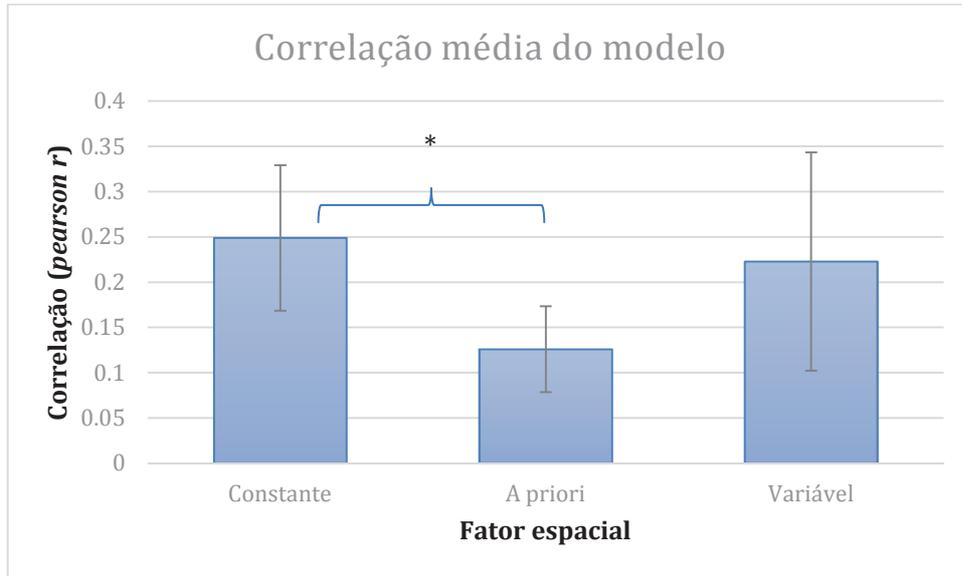


Figura 40: Correlação média (mediana \pm DP) entre os seis participantes para os três modelos de classificação (*feature selection* com fator espacial constante [modelo 2], *a priori* [modelo 1] ou variável [modelo 3]). Foi observada diferença significativa entre os modelos (Kruskal-Wallis chi-squared $[2] = 6.14$, $p = 0.05$). Um teste *post-hoc* mostrou diferença significativa entre o modelo *a priori* e o modelo constante (Dunn test $[Z] = 2.43$, $p = 0.04$). Eixo X: Fator espacial (constante, a priori ou variável); eixo Y: Magnitude da correlação (*r* de *pearson*).

4.2.4 Representação dos voxels mais consistentes

A distribuição espacial da consistência temporal intramusical foi abordada nos modelos 2 e 3. O modelo 2 estimou os voxels mais consistentes dentro do córtex auditivo que estivessem presentes em 100% das músicas (Figura 41). Para cada peça, os voxels mais consistentes foram definidos através da correlação média entre as exibições da mesma peça em dias diferentes. Ao todo foram seis medidas de correlação (fatorial de quatro exibições correlacionadas duas a duas). A média entre essas seis correlações representa o grau de consistência intramusical da exibição de uma peça ao longo dos dias. Podemos observar na Figura 41 que cada participante apresenta um ponto de corte específico que representa o exato momento em que todas as músicas passam a ser representadas por 5% dos voxels da máscara anatômica. A Figura 42 mostra como essa representação espacial varia de indivíduo para indivíduo, o que era de se esperar, já que estamos representando uma parcela muito específica

da resposta cerebral individual (dada por aproximadamente 5% [1,6 cm³] dos voxels dentro de uma máscara de 32.000 voxels [32cm³]).

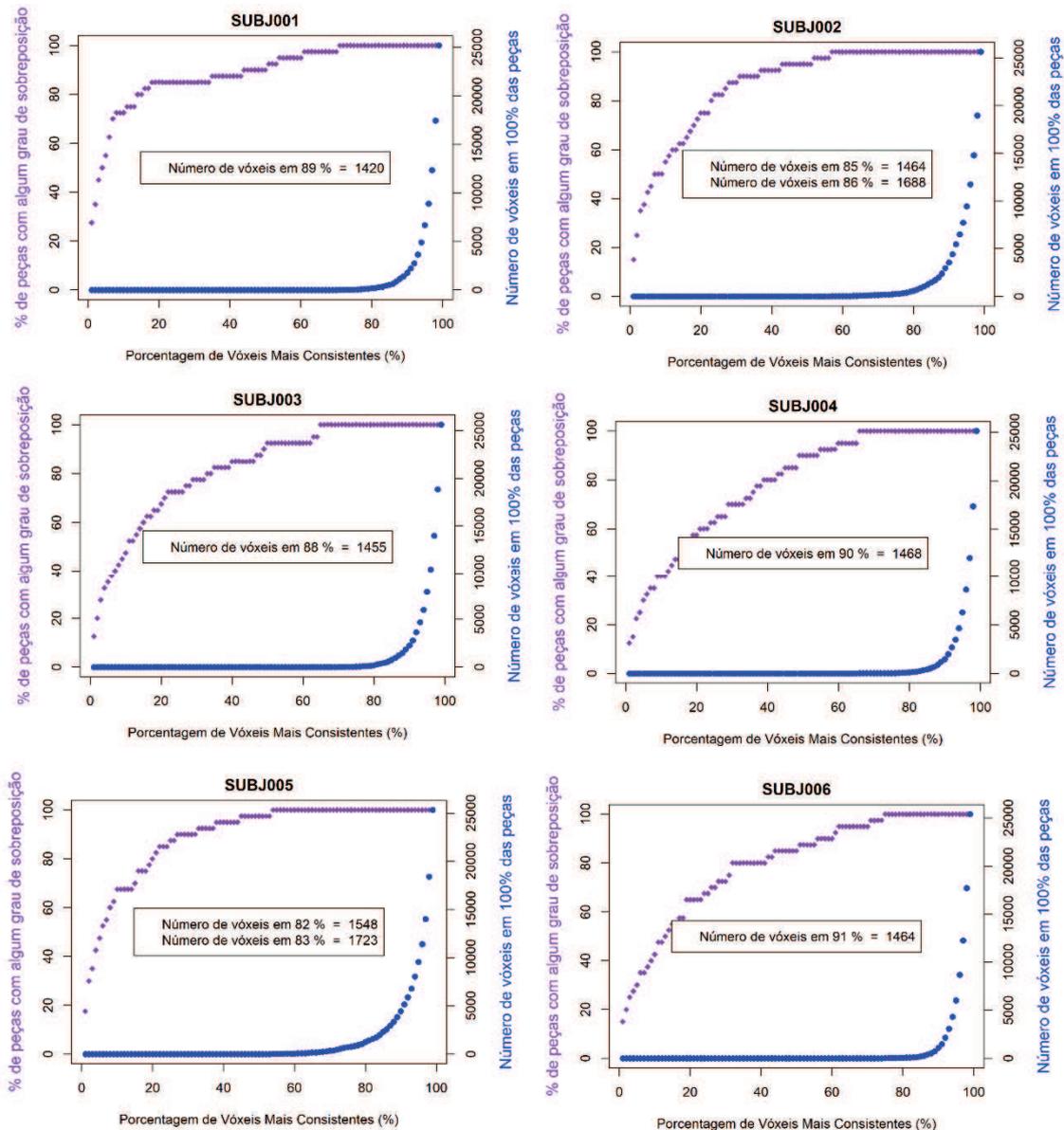


Figura 41: Simulação da porcentagem de músicas representadas (eixo y esquerdo, curva em roxo) pelos voxels mais consistentes (eixo x). A curva em azul (eixo y direito) representa o momento em que determinada porcentagem dos voxels mais consistentes começam a representar 100% das músicas. Em destaque no retângulo está a porcentagem de voxels mais consistentes que representa 100% das músicas em aproximadamente 5% do tamanho total da máscara anatômica do córtex auditivo para cada participante. Porcentagem dos voxels mais consistentes utilizada para *feature selection* de cada participante: SUBJ001: 89%; SUBJ002: 85%, SUBJ003: 88%; SUBJ004: 90%; SUBJ005: 82%; SUBJ006: 91%.

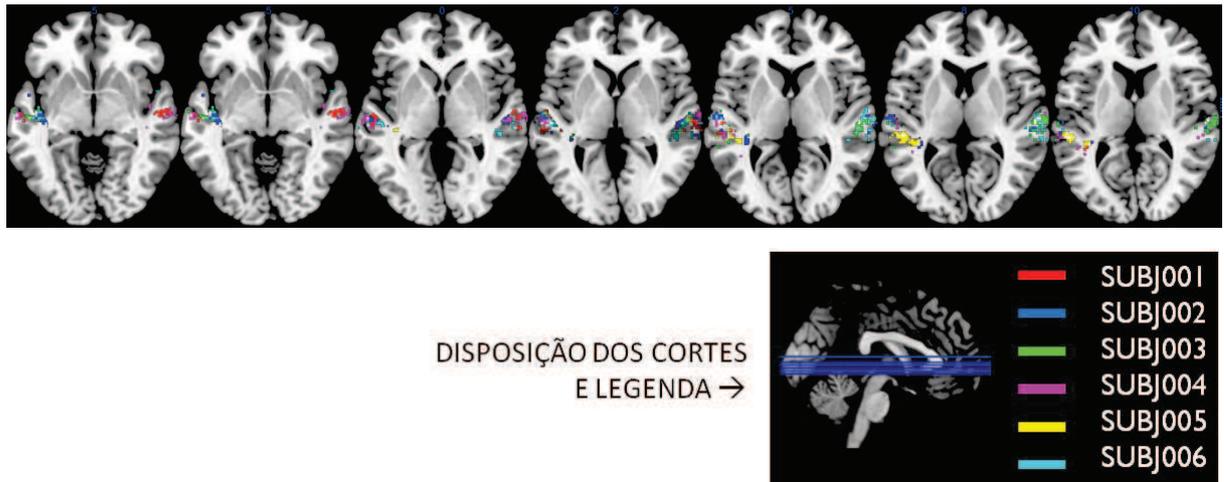


Figura 42: Visualização da máscara de consistência intramuscular utilizada no modelo 2 para cada sujeito representando 5% da máscara anatômica após *feature selection* (acima, visualização em corte axial). As cores e disposição dos cortes axiais (visualização no plano sagital) e legenda estão assinaladas abaixo. Cores não listadas na legenda representam voxels de sobreposição entre diferentes participantes. A cor branca representa voxels sobrepostos em todos os participantes. Note que existem poucos voxels de interseção entre os participantes nesse nível de especificidade espacial ($1,6 \text{ cm}^3$).

O modelo 3, estimou o grau de interseção entre os 5% dos voxels mais consistentes para a peça alvo e os 5% dos voxels mais consistentes para a outra peça. Podemos observar na Figura 43 que a peça alvo apresenta diferentes graus de sobreposição espacial com as outras peças. Para o exemplo ilustrado, observamos, conforme o esperado, que a peça alvo apresenta grau de sobreposição completo consigo mesma. A peça com maior grau de interseção espacial com J1 é J10 (que apresenta aproximadamente 800 voxels [$0,8 \text{ cm}^3$] em comum com J1, conforme é possível observar na Figura 43). É interessante observar que algumas peças são completamente distintas espacialmente entre si nesse grau de especificidade espacial (dentro de 5% [$1,6 \text{ cm}^3$] do tamanho da máscara a priori [32 cm^3]), sem nenhum grau de interseção espacial.

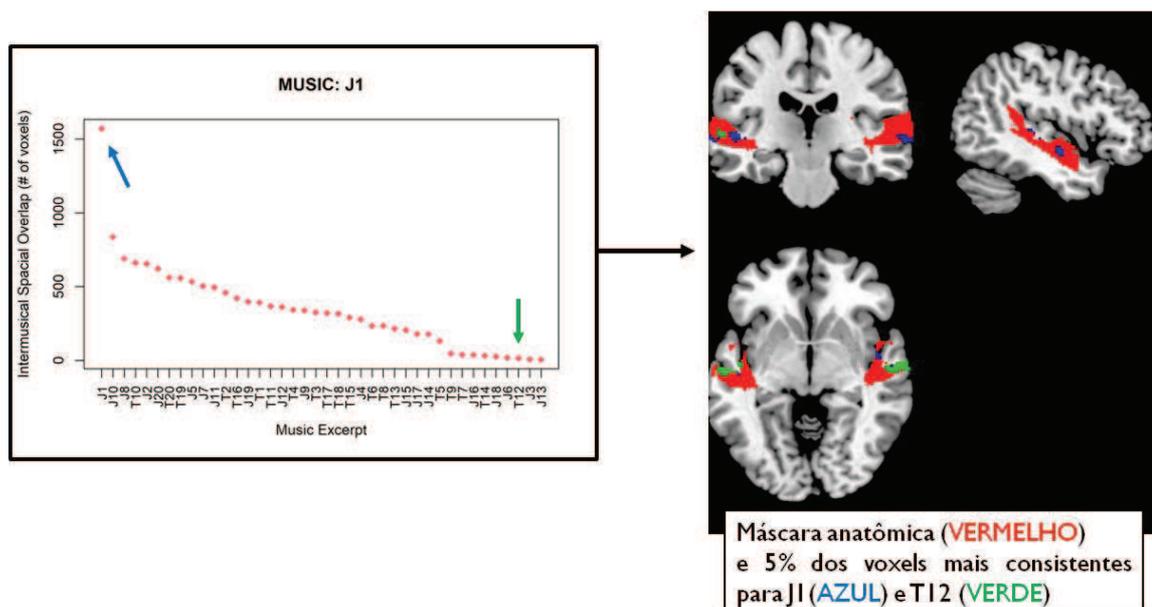


Figura 43: À esquerda: Número de voxels compartilhados (eixo y, *intermusical spatial overlap*) entre a música alvo J1 e as outras 39 músicas (eixo x, *music excerpt*) no participante SUBJ001 (em plano coronal, margem superior esquerda; sagital, superior direita e axial, inferior esquerda). À direita: Interseção entre os 5% dos vóxeis mais consistentes para a peça J1 (de alegria) em azul, e T12 (de ternura) em verde, no participante SUBJ001. Note que aqui não há nenhum voxel em comum entre as duas músicas. Em vermelho: máscara anatômica (inclui Giro Temporal Superior [STG], Planum Polare [PP] e Planum Temporale [PT]).

4.3 Investigação da Conectividade Funcional

Para abordar o objetivo 2 do presente estudo, foi analisada a conectividade funcional o giro temporal superior bilateral (STG) no córtex auditivo e o estriado ventral bilateral (VS), a área motora suplementar bilateral (SMA) e a região septo-hipotalâmica (SepHyp). A Tabela 6 resume todos os resultados encontrados. Esperávamos de acordo com nossas hipóteses que regiões subcorticais, como o nucleus accumbens no estriado ventral, tenham uma conectividade maior com o córtex auditivo na condição sentir em relação a não sentir. Quando comparadas as condições sentir e técnica foi observada maior conectividade funcional para a condição sentir entre o giro temporal superior esquerdo e a região septo-hipotalâmica e também entre o estriado ventral esquerdo e a área motora suplementar direita, conforme ilustra a Figura 44.

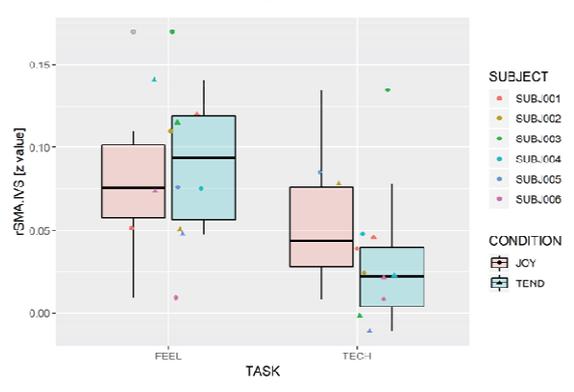
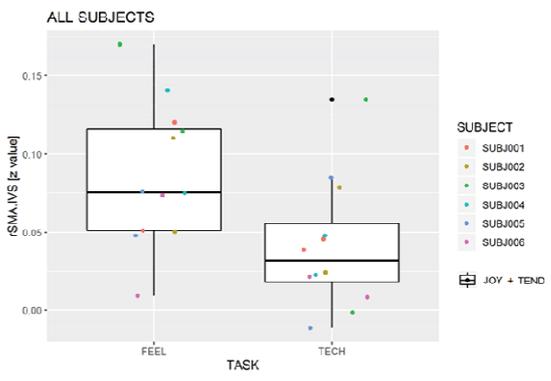
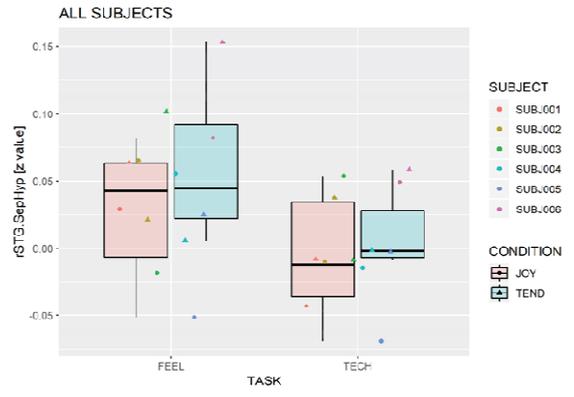
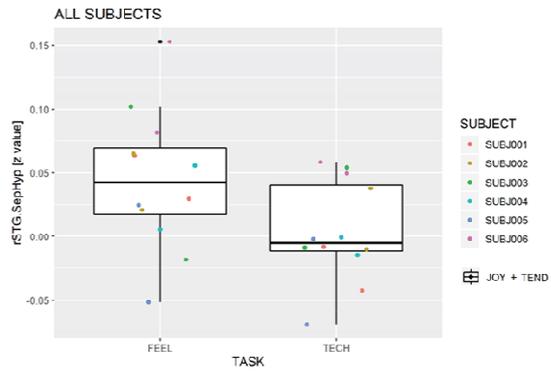
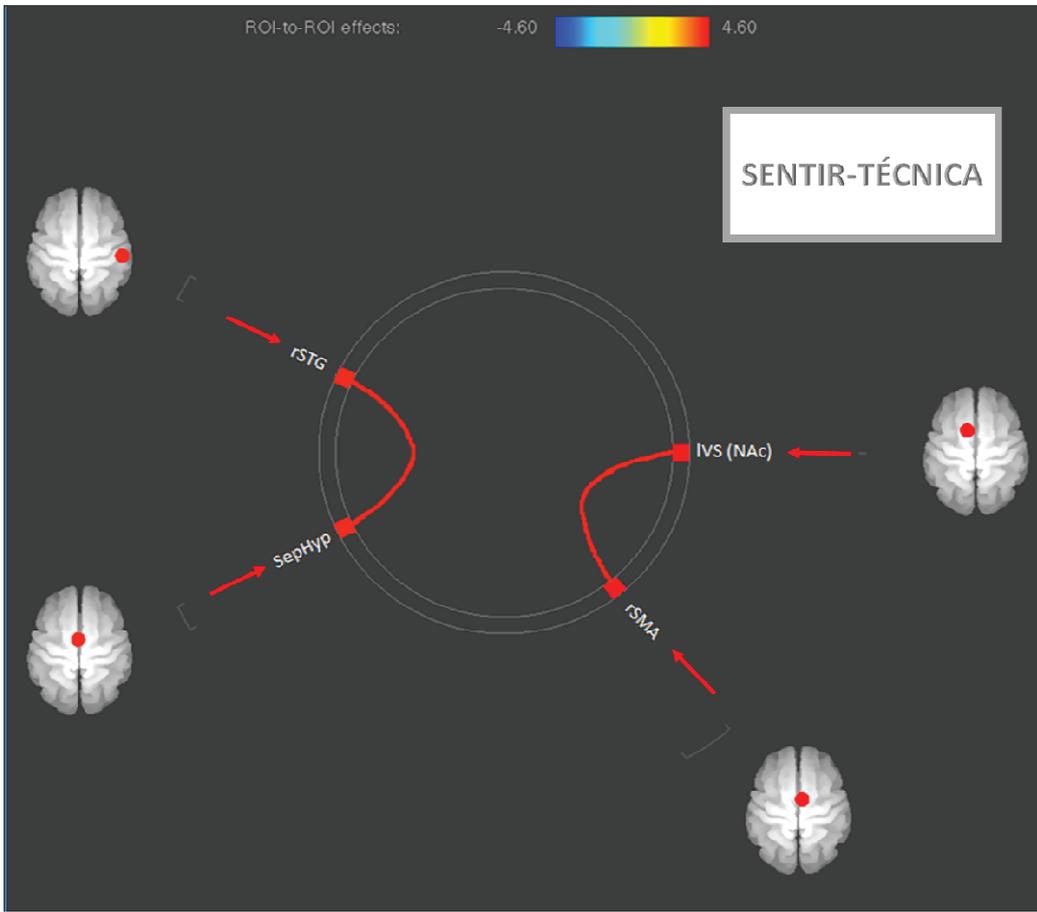


Figura 44: Conectividade funcional entre regiões definidas *a priori* para o contraste sentir (*feel*) versus tarefa técnica (*tech*) para ambas as emoções (ternura e alegria, emoções plotadas concatenadas nos *boxplots* da esquerda e plotadas separadas nos *boxplots* da direita). Foi observada uma maior conectividade entre a região septo-hipotalâmica e o giro temporal superior direito ($t[5] = 3.83$, $p(\text{unc}) = 0.006$, $p(\text{FDR}) = 0.037$) e entre o estriado ventral esquerdo e a área motora suplementar direita ($t[5] = 4.60$, $p(\text{unc}) = 0.003$, $p(\text{FDR}) = 0.018$), acima. Abaixo: *boxplot* dos valores de z de conectividade para os participantes para ambas as emoções (esquerda) e dentro de cada emoção (direita).

Quando comparadas as condições de ternura e alegria dentro da condição sentir, foi observada maior conectividade funcional entre o giro temporal superior esquerdo e o estriado ventral direito e esquerdo para ternura e maior conectividade funcional entre o giro temporal superior direito e área motora suplementar direita / giro temporal superior esquerdo para alegria (Figura 45). Esperávamos de acordo com nossas hipóteses que haja uma maior conectividade entre a área suplementar motora e o córtex auditivo para alegria em relação a ternura. E para o contraste oposto esperamos uma maior conectividade da região septo-hipotalâmica com o córtex auditivo.

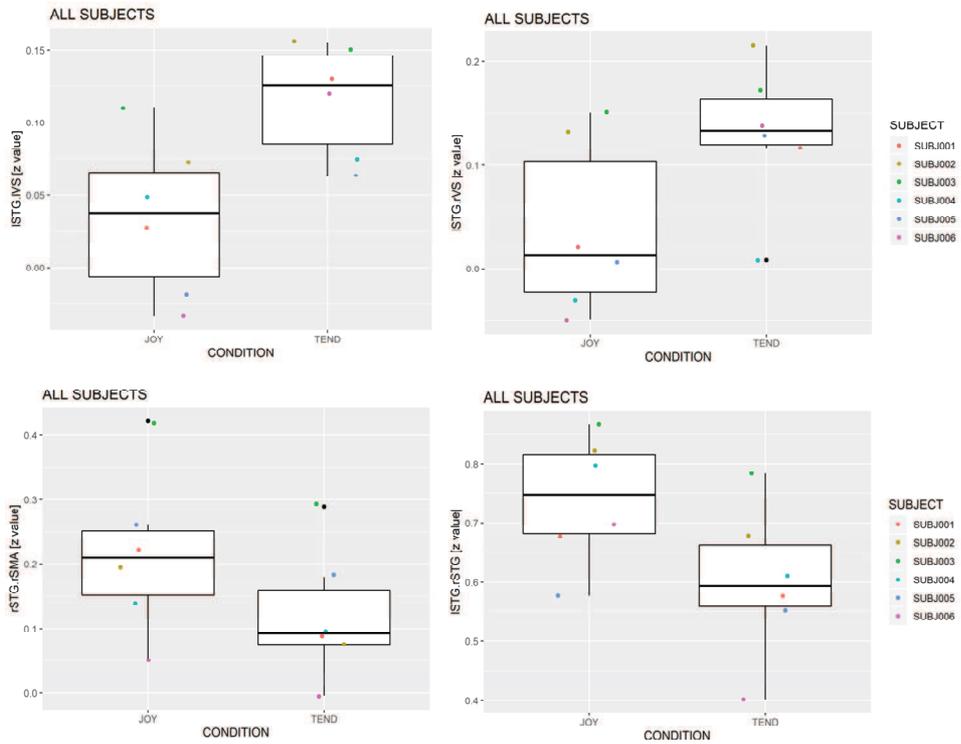
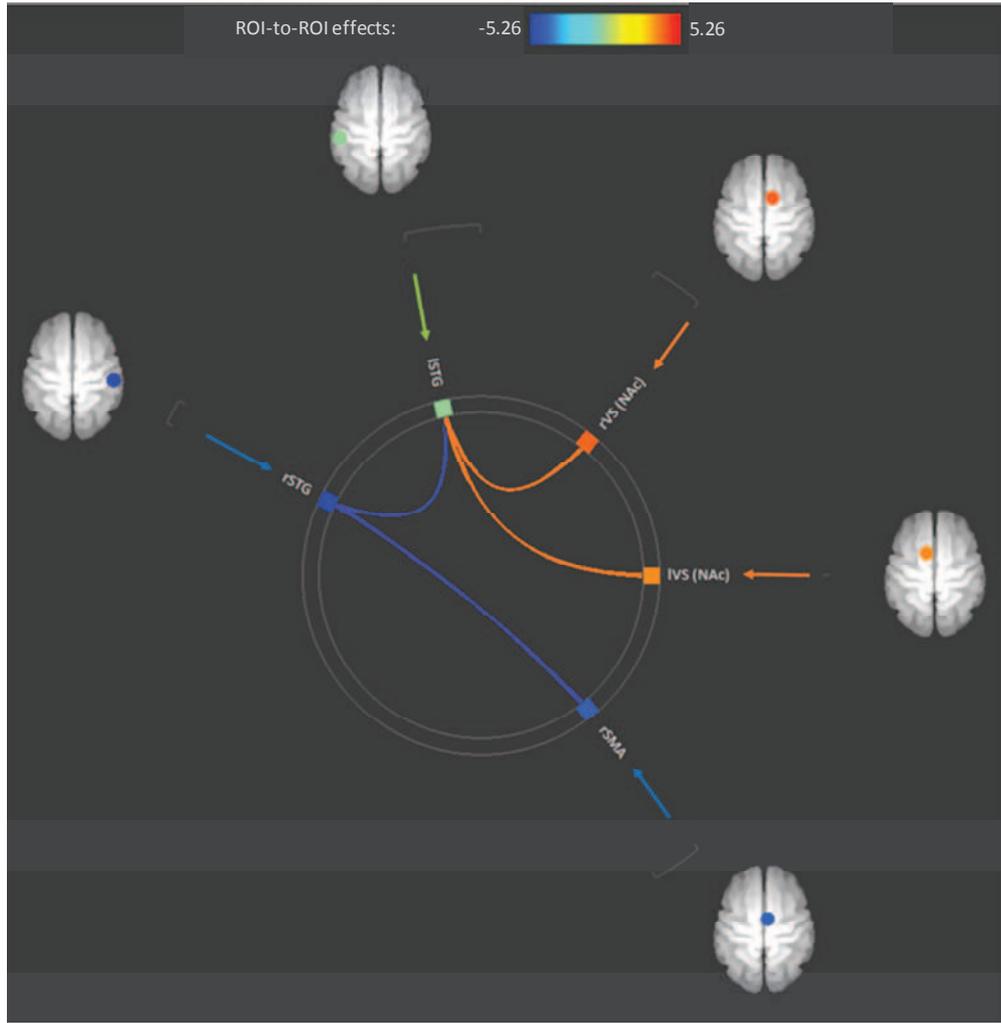


Figura 45: Conectividade funcional entre regiões definidas *a priori* para o contraste ternura (*TEND*) versus alegria (*JOY*) dentro da condição sentir. Foi observada uma maior conectividade entre o giro temporal superior esquerdo e o estriado ventral (VS) bilateral ($t[5] = 4.39$, p (unc) = 0.007, p (FDR) = 0.03 [VS esquerdo]; $t[5] = 3.79$, p (unc) = 0.013, p (FDR) = 0.03 [VS direito]) para ternura em relação a alegria e uma maior conectividade entre o giro temporal superior direito e a área motora suplementar direita ($t[5] = -5.26$, p (unc) = 0.003, p (FDR) = 0.019), e entre o giro temporal superior direito e esquerdo ($t[5] = -3.62$, p (unc) = 0.015, p (FDR) = 0.046) para alegria em relação a ternura, acima. Abaixo: *boxplot* dos valores de z de conectividade para os participantes.

É importante destacar como uma limitação para interpretação desses resultados que nas instruções aos participantes (item 3.2.1) foi indicada a possibilidade do participante “imaginar” movimentos junto com a música para auxiliar a tarefa de engajamento emocional da condição de alegria. Isso faz com que seja possível distinguir se a conectividade da SMA com o córtex auditivo esteja sendo explicada pela emoção de alegria por si só ou pelo ativo engajamento do participante ao imaginar movimentos.

Quando contrastadas as duas emoções dentro da tarefa técnica não houve resultado sobrevivente, o que indica que a tarefa experimental foi bem controlada. Nenhum resultado foi observado para esse contraste mesmo com p não corrigido (< 0.05). Uma análise adicional exploratória (Apêndice) foi realizada incluindo outras regiões: amígdala, hipocampo, córtex subgenua e orbitofrontal. Ao adicionar essas regiões de interesse, os resultados originais se mantiveram com pequenas diferenças em magnitude e significância. Um único resultado adicional foi encontrado envolvendo uma maior conectividade entre a SMA esquerda e o córtex subgenua para a tarefa técnica em relação a sentir a emoção durante a condição de alegria. Além disso, seria interessante futuramente analisar o papel do córtex pré-frontal dorsolateral, por exemplo, (ALEXANDER et al., 2009; ARON; ROBBINS; POLDRACK, 2004; DASKALAKIS et al., 2008) na comparação entre a tarefa técnica e a tarefa de sentir a emoção, já que essa região está relacionada a comportamentos de inibição (o que pode ter acontecido na tarefa técnica caso o participante tenha ativamente inibido as emoções provocadas pela música juntamente com a execução da tarefa técnica). Há de se ressaltar que os participantes foram exaustivamente instruídos a realizar a tarefa técnica analiticamente para que não necessitavam engajar a estratégia de inibição emocional para não sentir a emoção evocada pela música.

Tabela 6 . Resultados de Conectividade Funcional ROI-ROI			
<i>tenderness - joy (feel)</i>	Statistic	p-unc	p-FDR
<i>Seed STG (R)</i>	F (2) (4) = 25.61	0.0052	0.0367
	Intensity = 8.89		
	Size = 2		
STG (R) - SMA (R)	T(5) = - 5.26	0.0033	0.0197
STG (R) - STG (L)	T(5) = - 3.62	0.0152	0.0455
<i>Seed STG (L)</i>	F (2) (4) = 8.05	0.0396	0.1387
	Intensity = 11.80		
	Size = 3		
STG (L) - VS (L)	T(5) = 4.39	0.0071	0.0303
STG (L) - VS (R)	T(5) = 3.79	0.0127	0.0303
STG (L) - STG (R)	T(5) = - 3.62		0.0303
<i>tenderness - joy (feel - technical task)</i>	F (2) (4) = 23.12	0.0063	0.0444
<i>Seed STG (R)</i>	Intensity = 7.56		
	Size = 2		
STG (R) - SMA (L)	T(5) = - 3.98	0.0115	0.0435
STG (R) - SMA (R)	T(5) = - 3.67	0.0145	0.0435
<i>tenderness - joy (feel - technical task)</i>	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.05</i>
<i>tenderness - joy (technical task)</i>	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.1</i>
<i>feel - technical task</i>			
<i>Seed SepHyp</i>	F (2) (4) = 5.60	0.0693	0.2468
	Intensity = 4.53		
	Size = 1		
SepHyp - STG (R)	T(5) = 4.53	0.0062	0.0372
<i>Seed VS (L)</i>	F (2) (4) = 4.15	0.1058	0.2468
	Intensity = 4.76		
	Size = 1		
VS (L) - SMA (R)	T(5) = 4.76	0.005	0.3436
<i>feel - technical task (tenderness) (one-sided corrected)</i>			
<i>Seed VS (R)</i>	F (2) (4) = 4.17	0.1051	0.1665
	Intensity = 6.93		
	Size = 1		
VS (R) - STG (L)	T (5) = 3.78	0.0064	0.038
VS (R) - SMA (R)	T (5) = 3.15	0.0127	0.038
<i>feel - technical task (joy)</i>	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.05</i>

4.3.1 Limitação

Os resultados encontrados para conectividade funcional foram calculados de acordo com a estatística paramétrica tradicional de efeitos randômicos para o *Second-Level*. Como o tamanho da amostra nesse tipo de análise torna difícil uma extrapolação desses resultados para a população, uma forma de abordar essa limitação é observando a consistência inter-individual dos resultados, conforme é possível avaliar nos *boxplots* abaixo de cada figura (Figuras 44, 45). Os *boxplots* permitem observar que a direcionalidade dos resultados é consistente a nível do indivíduo. No apêndice da tese, é possível encontrar valores de conectividade ainda mais detalhados para cada participante/conexão/sessão individual. Uma possível explicação para a sobrevivência estatística dos resultados a nível de grupo é a alta relação sinal/ruído, já que cada participante realizou quatro sessões de Ressonância Magnética Funcional, totalizando 2h13 líquidas de dado funcional.

4.3.2 Predição categórica

Para cada par de ROIs encontrada nas análises de conectividade funcional foi testada a capacidade dessa conexão de prever qual emoção (alegria ou ternura) e tarefa (sentir ou técnica) o sujeito estava realizando naquele momento. Nenhuma conexão foi capaz de prever emoção ou categoria. Com exceção da conexão entre giro temporal superior esquerdo [STG (L)] e estriado ventral direito [VS (R)], que foi capaz de prever a emoção sentida (alegria ou ternura) com um AUC de $64 \% \pm 7.3 \%$ [mediana \pm DP], o que caracteriza uma baixa capacidade de predição. Um AUC seria considerado regular a partir de 70 % e bom a partir de 80 %.

Tabela 7. Valores de AUC para STG (L) - VS (R)

ID	AUC
SUBJ001	65.50%
SUBJ002	60.50%
SUBJ003	62.70%
SUBJ004	50%
SUBJ005	66.20%
SUBJ006	71.80%

5 DISCUSSÃO

5.1 Objetivo 1: Consistência Temporal

Esse estudo investigou a possibilidade de identificar a música que está sendo ouvida pelo participante através da sua resposta cerebral no córtex auditivo. Para isso, investigamos o padrão de atividade da resposta hemodinâmica cerebral do participante no do giro temporal superior em resposta à música e comparamos três diferentes modelos baseados no método do vizinho mais próximo. Observamos uma alta acurácia de classificação para todos os participantes, com desempenho mínimo e máximo de 84.6% e 94.8%. Em média, o modelo 1 foi 90% eficaz. Acurácias comparáveis e ainda melhores encontradas em outros estudos (SANTORO et al., 2014a; TOIVIAINEN et al., 2014). Enquanto a maioria dos estudos citados na seção 1.7 da Introdução utiliza um modelo de extração de *features* do estímulo para modelar a resposta cerebral, no presente estudo foi utilizado uma técnica de reconhecimento de padrões que utiliza como referência a própria série temporal BOLD da resposta cerebral à música, sem depender da extração de características acústicas dos estímulos. Com essa análise conseguimos realizar, de forma inédita, além da classificação, a identificação da peça musical ouvida pelo participante.

Conforme nossa hipótese inicial, observamos uma maior similaridade da resposta cerebral (série temporal BOLD) da própria peça com outra exibição dela mesma (consistência intra-musical) em relação à exibição de outra peça musical (consistência inter-musical). Esse achado é o primeiro no domínio da música e corrobora com estudos que demonstram alta consistência de estímulos naturalísticos no campo visual e audiovisual (exibição de trechos de filmes com ou sem áudio) (BEN-YAKOV et al., 2012; GOLLAND et al., 2007; HASSON; MALACH; HEEGER, 2009).

Ademais, observamos a consistência dos resultados utilizando três modelos diferentes. A classificação das peças musicais de acordo com seu grau de similaridade a nível cerebral (método do vizinho mais próximo) mostrou-se bem sucedida considerando três diferentes formas de *feature selection*, com a peça alvo sempre apresentando-se predominantemente nas primeiras posições (Figura 36). A capacidade de classificar corretamente a peça alvo foi de até 98.4% (SUBJ005, modelo2) e de pelo menos 78.4% (SUBJ004, modelo 3). Não foi observado efeito de lateralidade. O tamanho de efeito observado para a diferença do nível de correlação da peça alvo e das outras peças foi excepcionalmente satisfatório: 4.3, 4.1 e 3.5,

respectivamente para os modelos 1, 2 e 3 (Figura 38). Um tamanho de efeito é considerado muito grande acima de 1.30. É importante ressaltar que a escolha de cada modelo implica em custos e benefícios específicos. A vantagem de utilizar um *feature selection* que exclui a exibição da peça alvo que está sendo testada a cada iteração (modelo 3) é selecionar voxels com resposta consistente para cada peça evitando qualquer forma de *double-dipping*, já que considerar os voxels que respondem de forma mais consistente para a exibição da peça testada no momento poderia inflar os resultados. No entanto, para cada escolha há prós e contras e, escolhendo esse modelo, é naturalmente inserido um fator de variabilidade espacial a cada iteração, o que aumenta a variância dos resultados (Figura 39). O modelo 2, por outro lado, considera os voxels mais consistentes comuns a todas as peças, incluindo, inclusive, a exibição da peça alvo que está sendo testada, já que a cada iteração ele utiliza exatamente os mesmos voxels. Isso elimina o fator de variabilidade espacial e naturalmente otimiza os resultados de forma que o melhor desempenho é encontrado nesse modelo, conforme observado na sessão anterior. O custo aqui é que não podemos afirmar que a eficácia dos resultados não se deve ao fato de estarmos selecionando os melhores voxels. Logo, podemos concluir que utilizar uma região *a priori* (modelo 1) para *feature selection*, torna-se a escolha mais balanceada para equilibrar esses custos e benefícios, já que não há seleção dos melhores voxels e nem garantia de que os voxels mais importantes para a exibição da peça alvo estarão sendo representados a cada iteração. Além do quê, considera sempre os mesmos voxels, evitando assim o acréscimo de mais um fator de variabilidade. E apresenta, não obstante, o desempenho intermediário entre os modelos. Apesar de apresentar menor grau de correlação média do que o modelo 2 e 3 (Figura 40), isso não é uma limitação, já que o tamanho de efeito (Figuras 38 e 31(a)) e a acurácia de classificação (Figuras 37 e 30(a)) encontrados permanecem extremamente satisfatório.

Observamos uma menor magnitude de correlação média absoluta em comparação a estudos no domínio visual (BEN-YAKOV et al., 2012; GOLLAND et al., 2007; HASSON; MALACH; HEEGER, 2009). Uma possível explicação para isso pode ser a contribuição do ruído acústico da máquina de RMf, tornando o contraste funcional do sinal BOLD para o domínio auditivo menor em relação ao domínio visual, conforme aponta (SANTORO et al., 2014a). No entanto, para o nosso tipo de análise, o grau de correlação média absoluta observado não é uma limitação, já que o tamanho de efeito e a acurácia de classificação permanecem extremamente satisfatórios, inclusive para o modelo com a menor correlação média (modelo 1). Sugerimos que fator que mais contribui para a classificação dos resultados

não é a magnitude do sinal propriamente dita, mas sim, a capacidade de distinguir sinal de ruído.

A distribuição espacial da consistência temporal intramusical foi abordada nos modelos 2 e 3. O modelo 2 estimou os voxels mais consistentes dentro do córtex auditivo que estivessem presentes em 100% das músicas. Observamos que cada participante apresenta um ponto de corte específico que representa o exato momento em que todas as músicas passam a ser representadas por 5% dos voxels da máscara anatômica (Figura 41). Essa representação espacial varia de indivíduo para indivíduo, conforme esperado, já que estamos representando uma parcela muito específica da resposta cerebral individual (Figura 42). O modelo 3, estimou o grau de interseção entre os 5% dos voxels mais consistentes para a peça alvo e os 5% dos voxels mais consistentes para a outra peça. Com isso, podemos observar que a peça alvo apresenta diferentes graus de sobreposição espacial com as outras peças (Figura 43). Inclusive, observamos que algumas peças são completamente distintas espacialmente entre si nesse grau de especificidade (dentro de 5% do tamanho da máscara a priori), não apresentando nenhum grau de interseção espacial entre si.

Não foi observado efeito de preferência hemisférica sobre a classificação, indicando que ambos os hemisférios carregam informações temporais importantes para a codificação da informação musical. Exploramos também, através de uma análise de correlação canônica, a possibilidade de que o grau de similaridade entre as peças musicais no córtex auditivo pudesse ser explicado pela distribuição das músicas no espectro de características acústicas, ou *features* musicais. O fato de não termos encontrado relação robusta *post-hoc* entre a relação de proximidade das músicas e sua similaridade no espaço de *features* musicais não significa que essas *features* não estejam representadas fielmente no córtex auditivo, conforme sugerido por alguns estudos importantes na área (ALLURI et al., 2013; HOEFLE et al., 2018; TOIVAINEN et al., 2014). A ausência de resultado pode ser explicada pelo fato de não estarmos necessariamente selecionando os mesmos voxels que os estudos supracitados, já que não modelamos a resposta hemodinâmica dos voxels às características acústicas *a priori*, conforme fizeram Alluri e Hoefle (ALLURI et al., 2013; HOEFLE et al., 2018).

Nossos resultados indicam que há uma maior consistência intramusical na resposta do córtex auditivo do que intermusical. Ou seja, a resposta do córtex auditivo a uma música é consistente ao longo dos dias, específica e difere significativamente do padrão de resposta a uma outra música pertencente à mesma ou a outra categoria emocional. Isso torna possível identificar as peças musicais com acurácia de até 98.4% e afirmar que cada peça musical

apresenta uma assinatura cerebral muito específica e característica no giro temporal superior. Esses resultados têm implicações inspiradoras no domínio de decodificação da informação musical, abrindo portas promissoras para o campo da reconstrução da informação auditiva com essa classe de estímulos naturalísticos. Uma possível aplicação futura seria investir na reconstrução da música imaginada ou mentalmente cantolada pelo participante ou, inclusive, construir algo próximo a um *Spotify* cerebral que seria específico para cada participante, indicando qual a próxima música a ser tocada de acordo com o estado de ativação cerebral do participante a cada momento com referência em uma base de dados que possibilite o reconhecimento de padrões entre diversas músicas.

5.2 Objetivo 2: Conectividade Espacial

Além dos resultados discutidos na seção 5.1, nosso estudo foi o primeiro a analisar a resposta do córtex auditivo com outras regiões do cérebro para sentir ou não sentir as emoções de alegria e ternura. Utilizamos uma vasta variedade de estímulos musicais naturalísticos, da música clássica ao *swing* eletrônico, incluindo música brasileira. Conforme previsto em nossa hipótese, observamos uma maior conectividade funcional entre o córtex auditivo (giro temporal superior, STG) e a área motora suplementar (SMA) para músicas de alegria em relação a músicas de ternura durante a condição de sentir a emoção. Além disso, foi observada uma maior integração inter-hemisférica do córtex auditivo para essa mesma comparação. Imaginamos que a SMA estaria mais conectada ao STG durante a condição de alegria já que na música essa emoção caracteristicamente impulsiona a ação de se mover e dançar. Nosso resultado está de acordo com evidências anteriores que mostram que a SMA é uma região fundamental para o planejamento motor complexo e ações como dançar, estando, inclusive envolvida na percepção da sincronia, ritmo e pulsação da música (BENGTSSON et al., 2009; BRETT; GRAHN, 2007; CHEN; PENHUNE; ZATORRE, 2008; SCHUBOTZ; FRIEDERICI; YVES VON CRAMON, 2000) e sugere que a audição de músicas alegres esteja relacionada não só à ativação da SMA, mas também à sua integração funcional com o STG. O efeito significativo foi seletivo ao STG direito. Ainda há discussão na literatura sobre a lateralização do STG. Alguns pesquisadores apontam que o hemisfério auditivo esquerdo seria mais responsivo a padrões temporais (portanto, à fala) e o hemisfério direito seria mais sensível a padrões espectrais (portanto, à música) (ZATORRE; BELIN; PENHUNE, 2002). Trost observou que estímulos musicais de alto alerta (e.g. alegria, tensão, força,

encantamento) ativam bilateralmente o STG (TROST et al., 2012), ativação que também foi encontrada por Pehrs quando comparando as emoções de alegria *versus* tristeza (PEHRS et al., 2014), o que está em consenso com nosso achado de uma maior integração funcional inter-hemisférica do córtex auditivo para a emoção de alegria em relação a ternura dentro da condição de sentir. Para o contraste oposto (ternura em comparação à alegria) encontramos uma maior conectividade do estriado ventral bilateral e o STG esquerdo. O nucleus accumbens no estriado ventral é uma região que responde ao prazer evocado pela música (BLOOD; ZATORRE, 2001; BROWN; MARTINEZ; PARSONS, 2004; KOELSCH et al., 2006). Sabe-se que o nível de atividade nessa região e sua conectividade com o córtex auditivo pode prever o nível de prazer evocado por determinada música no participante (SALIMPOOR et al., 2013). Liu observou maior conectividade límbico-auditiva durante escuta atenta passiva em relação à escuta avaliativa (LIU et al., 2017). Nosso resultado sugere que o prazer associado à emoção de ternura esteja relacionado à integração funcional entre o STG esquerdo e o estriado ventral bilateral. Trost encontrou que emoções positivas de baixo alerta (e.g. ternura) ativam preferencialmente o estriado ventral direito, enquanto as emoções positivas de alto alerta (e.g. alegria), ativam preferencialmente o estriado ventral esquerdo (TROST et al., 2012). Essa lateralização a nível do estriado ventral não se refletiu nos nossos achados de conectividade funcional. É importante ressaltar que nossa análise não implica que o estriado ventral não esteja ativo para a condição de alegria, já que a conectividade funcional aponta quais regiões estão conectadas entre si e não a magnitude da ativação de determinada região específica. Além do mais, quando analisamos as duas emoções em conjunto (ternura e alegria) em comparação à tarefa técnica, observamos uma maior conectividade funcional entre o estriado ventral esquerdo e a área motora suplementar direita. Uma possível interpretação do nosso resultado seria que a vontade de mover-se ao som da música poderia estar sendo mediada pelo nível de prazer evocado. Essas duas regiões também mostraram-se mais funcionalmente conectadas em músicos em comparação a não músicos quando instruídos a sentir a emoção evocada por variados estilos musicais (ALLURI et al., 2015). Alluri e colaboradores sugerem que uma maior rede de conectividade entre o estriado ventral esquerdo poderia indicar que a experiência musical module o aspecto recompensatório da música seletivamente no hemisfério esquerdo, já que a integração encontrada por eles foi intra-hemisférica (VS esquerdo e SMA esquerda).

Outras duas regiões que apresentaram-se mais funcionalmente conectadas para sentir a emoção (ternura ou alegria) em comparação à tarefa técnica, foram o STG (direito) e o hipotálamo (região septal). De acordo com a nossa hipótese inicial, esperávamos encontrar

esse resultado seletivamente para sentir a emoção de ternura, já que estudos indicam que a região septo-hipotalâmica esteja associada a emoções afiliativas positivas ou negativas (ternura, afeto, culpa, compaixão) em relação a emoções não afiliativas. No entanto, é possível que essa seletividade exista somente a nível de emoções morais e não se reflita a nível das emoções musicais, já que o grau de sobreposição entre emoções utilitárias e estéticas ainda é muito discutido (JUSLIN, 2013; KOELSCH, 2014a; SCHERER, 2004; ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008). Especulamos que a maior conectividade funcional observada entre STG e a região septo-hipotalâmica durante a condição de sentir a emoção em relação à tarefa técnica possa refletir indiretamente uma integração entre o processamento acústico da música pelo córtex auditivo e o sistema endócrino. Estudos apontam a importância do papel da música em afetar a maioria dos fatores característicos à reação emocional, incluindo sensação subjetiva, alteração fisiológica (alteração dos sistemas autônomo e endócrino) (KOELSCH, 2014b).

Também analisamos a capacidade do nível de conectividade funcional entre alguns dos pares ROIs prever qual emoção (alegria ou ternura) e tarefa (sentir ou técnica) o sujeito estava realizando naquele momento. Nenhuma conexão foi capaz de prever emoção ou categoria, o que indica que análises de conectividade espacial são menos sensíveis para classificação, modelagem e decodificação de estímulos a partir da atividade cerebral em relação a modelos que abordam a atividade de regiões do cérebro com processamento mais fino e preciso da informação acústica do som (conforme observado no objetivo 1).

É importante ressaltar que dentre os resultados observados, somente um deles estava integralmente de acordo com nossa hipótese inicial (de que haveria uma maior conectividade entre a área suplementar motora e o córtex auditivo para emoção de alegria em relação a ternura). Como essa análise foi realizada utilizando regiões de interesse definidas *a priori*, com hipóteses *a priori* específicas, julgamos importante a replicação experimental dos resultados encontrados. Além do mais, por mais que exista uma alta consistência dos resultados entre os participantes e uma forte relação sinal/ruído do dado, é importante a replicação dos resultados em uma amostra populacional maior.

Aqui optamos por um desenho amostral que proporcionasse um grande volume de dados por participante para estimar o modelo de classificação a partir do reconhecimento de padrões cerebrais, tópico abordado no objetivo 1. É importante destacar que o desenho amostral utilizado (6 participantes com múltiplas sessões experimentais em dias diferentes) é extremamente apropriado para os algoritmos computacionais abordados no tópico anterior, mas não é o desenho amostral mais comumente utilizado na literatura para abordar um

paradigma de conectividade funcional, por mais que isso seja possível. Em geral, os estudos de conectividade funcional utilizam um maior número de participantes com uma única sessão experimental cada um. De qualquer forma, o fato de termos encontrado fortes resultados do ponto de vista estatístico que foram corroborados por uma alta consistência entre os participantes pode indicar que o desenho experimental aqui aplicado aponte para uma alternativa forma de análise, considerando o recente questionamento da estatística de grupo convencional em estudos de Ressonância Magnética Funcional e o surgimento de abordagens alternativas para avaliação dos resultados (FISHER; MEDAGLIA; JERONIMUS, 2018; SEGHIER; PRICE, 2016).

6 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou respostas consistentes a estímulos musicais naturalísticos no giro temporal superior (STG) do córtex auditivo. Conseguimos prever e identificar músicas com uma acurácia de até 95% para um dos participantes e de 90% em média para os participantes, demonstrando um significativo grau de consistência intramusical do estímulo ao longo dos dias, o que aponta que cada peça musical apresenta uma assinatura cerebral muito específica independentemente de categoria ou tarefa emocional. Quando analisada a interação do STG com outras regiões do cérebro, observamos um efeito de dissociação do padrão de conectividade funcional entre o STG e outras regiões entre sentir duas emoções musicais positivas distintas: para ternura com o estriado ventral bilateral e para alegria com a área motora suplementar e o STG do hemisfério oposto. Ademais, uma maior conectividade entre o STG e a região septo-hipotalâmica foi encontrada para a condição sentir em comparação à tarefa técnica. O grau de conectividade funcional do STG com outras regiões do cérebro foi incapaz de prever a categoria emocional ou tarefa, ao contrário da consistência temporal intra-STG, sugerindo que a representação fina de informações sonoras interna ao STG fornece um dado mais robusto para análises de decodificação e classificação.

Os resultado aqui apresentados podem servir de inspiração para aplicações e pesquisas futuras. Uma interessante possibilidade, dado a alta acurácia de classificação encontrada, seria investigar um processo de reconstrução de músicas a partir da atividade cerebral ou então a construção de ferramentas equivalentes a um “*Spotify*” cerebral, a partir do qual uma música imaginada ou ouvida seria automaticamente seguida por uma “*playlist*” de músicas de acordo com seu grau de similaridade a nível cerebral a partir de um banco de dados com muitas músicas a serem escolhidas, criando uma *playlist* automatizada de acordo com o padrão de ativação do cérebro. Os resultados de conectividade funcional, por sua vez, podem contribuir para futuras aplicações em estudos de terapia musical ou *neurofeedback*, que podem utilizar a modulação da conectividade funcional entre duas regiões específicas como alvo para ajudar a induzir emoções positivas, o que caracteriza um potencial e poderoso alvo de tratamento para transtornos psiquiátricos como a depressão.

7 REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, J. S. et al. Right Dorsolateral Prefrontal Cortical Activity and Behavioral Inhibition. **Psychological Science**, v. 20, n. 12, p. 1500–1506, 2009.
- ALLMAN, J.; HAKEEM, A.; WATSON, K. Two phylogenetic specializations in the human brain. **Neuroscientist**, v. 8, p. 335–346, 2002.
- ALLURI, V. et al. From vivaldi to beatles and back: Predicting lateralized brain responses to music. **NeuroImage**, v. 83, p. 627–636, 2013.
- ALLURI, V. et al. Musical expertise modulates functional connectivity of limbic regions during continuous music listening. **Psychomusicology: Music, Mind, and Brain**, v. 25, n. 4, p. 443–454, 2015.
- ALLURI, V. et al. Connectivity patterns during music listening: Evidence for action-based processing in musicians. **Human Brain Mapping**, v. 38, n. 6, p. 2955–2970, 2017.
- ALLURI, V.; TOIVIAINEN, P. Exploring Perceptual and Acoustical Correlates of Polyphonic Timbre. **Music Perception**, v. 27, n. 3, p. 223–242, 2010.
- ANDARI, E. et al. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 9, p. 4389–94, mar. 2010.
- ANSHEL, A.; KIPPER, D. A. The influence of group singing on trust and cooperation. **Journal of Music Therapy**, v. 25, n. 3, p. 145–155, 1988.
- ARON, A. R.; ROBBINS, T. W.; POLDRACK, R. A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 8, n. 4, p. 170–177, 2004.
- AVENANTI, A.; SIRIGU, A.; AGLIOTI, S. M. Racial bias reduces empathic sensorimotor resonance with other-race pain. **Current biology : CB**, v. 20, n. 11, p. 1018–22, 8 jun. 2010.
- BALTEȘ, F. R.; MIU, A. C. Emotions during live music performance: Links with individual differences in empathy, visual imagery, and mood. **Psychomusicology: Music, Mind, and Brain**, v. 24, n. 1, p. 58–65, 2014.
- BASILIO, R. et al. FRIEND Engine Framework: a real time neurofeedback client-server system for neuroimaging studies. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 9, n. January, p. 1–10, 2015.
- BAUMANN, S.; PETKOV, C. I.; GRIFFITHS, T. D. A unified framework for the organization of the primate auditory cortex. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 7, n. April, 2013.
- BAUMGARTNER, T. et al. The emotional power of music : How music enhances the feeling of affective pictures. v. 5, 2006.
- BAXTER, M. G.; CHIBA, A. A. Cognitive functions of the basal forebrain. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 9, n. 2, p. 178–183, 1999.
- BEN-YAKOV, A. et al. NeuroImage Loss of reliable temporal structure in event-related averaging of naturalistic stimuli. **NeuroImage**, v. 63, n. 1, p. 501–506, 2012.
- BENGTSSON, S. L. et al. Listening to rhythms activates motor and premotor cortices. **Cortex**, v. 45, n. 1, p. 62–71, 2009.
- BHATTACHARYA, J.; PETSCHKE, H. Universality in the brain while listening to music. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 268, n. 1484, p. 2423–2433, 2001.

- BISCHL, B. et al. mlr: machine learning in R. **The Journal of Machine Learning Research**, v. 17, n. 1, p. 5938–5942, 2016.
- BISHOP, M.; ELDER, S.; HEATH, R. Intracranial self-stimulation in man. **Science (New York, N.Y.)**, v. 140, p. 394–6, abr. 1963.
- BLOOD, A. J.; ZATORRE, R. J. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 20, p. 11818–11823, 2001.
- BLOOD, A.; ZATORRE, R.; EVANS, A. Intensely pleasant emotional responses to music correlate with CBF modulation in paralimbic and other subcortical brain regions. **Physiological Psychology**, v. 8, n. 4, p. 126–9, 1999.
- BODURKA, J. et al. Mapping the MRI voxel volume in which thermal noise matches physiological noise--implications for fMRI. **NeuroImage**, v. 34, n. 2, p. 542–9, jan. 2007.
- BOGERT, B. et al. Neuropsychologia Hidden sources of joy , fear , and sadness : Explicit versus implicit neural processing of musical emotions. **Neuropsychologia**, v. 89, p. 393–402, 2016.
- BRATTICO, E. et al. A functional MRI study of happy and sad emotions in music with and without lyrics. **Frontiers in Psychology**, v. 2, n. DEC, p. 1–16, 2011.
- BRATTICO, E. et al. It's Sad but I Like It: The Neural Dissociation Between Musical Emotions and Liking in Experts and Laypersons. **Frontiers in Human Neuroscience**, 2016.
- BRETT, M.; GRAHN, J. A. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 19, n. 5, p. 893–906, 2007.
- BRIERLEY, B.; SHAW, P.; DAVID, A. S. The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. **Brain Research Reviews**, v. 39, n. 1, p. 84–105, 2002.
- BROWN, S.; MARTINEZ, C. A. M. J.; PARSONS, L. M. Neuroreport 2004 Brown. v. 15, n. 13, p. 1–5, 2004.
- BROWNE, M. W. Cross-validation methods. **Journal of Mathematical Psychology**, 2000.
- CALDER, A. J.; LAWRENCE, A. D.; YOUNG, A. W. Calder 01 fear disgust. v. 2, n. May, p. 352–363, 2001.
- CALVERT, G. A.; THESEN, T. Multisensory integration: Methodological approaches and emerging principles in the human brain. **Journal of Physiology Paris**, 2004.
- CARIA, A. et al. Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. **NeuroImage**, v. 35, n. 3, p. 1238–46, 15 abr. 2007.
- CHAPIN, H. et al. Dynamic emotional and neural responses to music depend on performance expression and listener experience. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, p. 5, 2010a.
- CHAPIN, H. et al. Dynamic emotional and neural responses to music depend on performance expression and listener experience. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, 2010b.
- CHEN, J. L.; PENHUNE, V. B.; ZATORRE, R. J. Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. **Cerebral Cortex**, 2008.
- CIRELLI, L. K.; EINARSON, K. M.; TRAINOR, L. J. Interpersonal synchrony increases prosocial behavior in infants. **Developmental Science**, v. 17, n. 6, p. 1003–1011, 2014.
- COLLOBERT, R.; KAVUKCUOGLU, K.; FARABET, C. Torch7: A matlab-like environment for machine learning. **BigLearn, NIPS Workshop**, p. 1–6, 2011.
- CONG, F. et al. Linking brain responses to naturalistic music through analysis of ongoing

- EEG and stimulus features. **IEEE Transactions on Multimedia**, v. 15, n. 5, p. 1060–1069, 2013.
- COST, S.; SALZBERG, S. A Weighted Nearest Algorithm with Symbolic Features. **Machine Learning**, v. 10, p. 57–78, 1993.
- COSTAFREDA, S. G. et al. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. **Brain Research Reviews**, v. 58, n. 1, p. 57–70, 2008.
- ÇUKUR, T. et al. Attention during natural vision warps semantic representation across the human brain. **Nature Publishing Group**, v. 16, n. 6, p. 763–770, 2013.
- DALLOS, P.; LIBERMAN, M. C. The active cochlea. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, 1992.
- DASKALAKIS, Z. J. et al. Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: A TMS-EEG study. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 12, p. 2860–2869, 2008.
- DEBETTENCOURT, M. T. et al. Closed-loop training of attention with real-time brain imaging. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 3, p. 470–475, 2015.
- DECETY, J.; JACKSON, P. L. The functional architecture of human empathy. **Behavioral and cognitive neuroscience reviews**, v. 3, n. 2, p. 71–100, jun. 2004.
- DOLAN, R. J. Emotion, Cognition, and Behavior. **Science**, v. 298, n. 5596, p. 1191–1194, 2002.
- ECONOMO, C. VON; HORN, L. Über Windungsrelief, Masse und Rindenarchitektonik der Supratemporalfläche, ihre individuellen und ihren Seitunterschiede. **Z. Neurol. Psychiatrie**, 1930.
- EEROLA, T.; FRIBERG, A.; BRESIN, R. Emotional expression in music: Contribution, linearity, and additivity of primary musical cues. **Frontiers in Psychology**, v. 4, n. JUL, p. 1–12, 2013.
- EFRON, B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. In: **Breakthroughs in statistics**. [s.l.] Springer, 1992. p. 569–593.
- ESLINGER, P. Neurological and Neuropsychological Bases of Empathy. **European Neurology**, v. 39, p. 193–199, 1998.
- FAN, Y. et al. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 35, n. 3, p. 903–11, jan. 2011.
- FEHR, E.; FISCHBACHER, U. Social norms and human cooperation. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 8, n. 4, 2004.
- FISHER, A. J.; MEDAGLIA, J. D.; JERONIMUS, B. F. Lack of group-to-individual generalizability is a threat to human subjects research. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 27, p. E6106–E6115, 2018.
- FISHMAN, Y.; VOLKOV, I. Consonance and dissonance of musical chords: neural correlates in auditory cortex of monkeys and humans. **Journal of Neurophysiology**, v. 86, p. 2761–2788, 2001.
- FITCH, W. T. The biology and evolution of music: A comparative perspective. **Cognition**, v. 100, n. 1, p. 173–215, 2006.
- FRISTON, K. et al. Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. **Neuroimage**, 1995.
- FRITZ, T. et al. Universal Recognition of Three Basic Emotions in Music. **Current Biology**, v. 19, n. 7, p. 573–576, 2009.

- FRÜHHOLZ, S.; TROST, W.; KOTZ, S. A. **The sound of emotions-Towards a unifying neural network perspective of affective sound processing***Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016.
- GARRISON, K. A. et al. Real-time fMRI links subjective experience with brain activity during focused attention. *NeuroImage*, v. 81, p. 110–118, 2013.
- GLOVER, G. H.; LI, T.; RESS, D. <Glover2000-Image-BasedRetrospectiveCorrectionOfNoise.pdf>. v. 167, n. March, p. 162–167, 2000.
- GOLLAND, Y. et al. Extrinsic and Intrinsic Systems in the Posterior Cortex of the Human Brain Revealed during Natural Sensory Stimulation. n. April, 2007.
- GOSELIN, N. et al. Emotional responses to unpleasant music correlates with damage to the parahippocampal cortex. *Brain*, v. 129, n. 10, p. 2585–2592, 2006.
- GRAHN, J. A.; BRETT, M. Grahn and Brett (2007) - Rhythm and Beat Perception in Motor Areas of the Brain. p. 1–14, 2007.
- GRAHN, J. A.; ROWE, J. B. Feeling the Beat: Premotor and Striatal Interactions in Musicians and Nonmusicians during Beat Perception. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 23, p. 7540–7548, 2009.
- GREEN, A. E. et al. Frontopolar cortex mediates abstract integration in analogy. v. 6, 2006.
- GREEN, S. et al. Guilt-selective functional disconnection of anterior temporal and subgenual cortices in major depressive disorder. [s.d.].
- GREEN, S. et al. Guilt-selective functional disconnection of anterior temporal and subgenual cortices in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*, v. 69, n. 10, p. 1014–21, out. 2012.
- GREWE, O. et al. How does music arouse “Chills”? *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1060, n. 1, p. 446–449, 2005.
- GREWE, O.; KOPIEZ, R.; ALTENMÜLLER, E. Chills as an indicator of individual emotional peaks. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1169, p. 351–354, 2009.
- HART, P.; P. The condensed nearest neighbor rule (Corresp.). *IEEE Transactions on Information Theory*, v. 14, n. 3, p. 515–516, 1968.
- HASSON, U. et al. Improving the analysis, storage and sharing of neuroimaging data using relational databases and distributed computing. *NeuroImage*, v. 39, n. 2, p. 693–706, 15 jan. 2008.
- HASSON, U.; MALACH, R.; HEEGER, D. J. Reliability of cortical activity during natural stimulation. n. December, 2009.
- HEBART, M. N.; GÄRGEN, K.; HAYNES, J.-D. The Decoding Toolbox (TDT): a versatile software package for multivariate analyses of functional imaging data. *Frontiers in Neuroinformatics*, v. 8, n. March, 2015.
- HOEFLE, S. et al. Identifying musical pieces from fMRI data using encoding and decoding models. n. January, p. 1–13, 2018.
- HUMPHRIES, C.; LIEBENTHAL, E.; BINDER, J. R. Tonotopic organization of human auditory cortex. *NeuroImage*, v. 50, n. 3, p. 1202–1211, 2010.
- HURON, D. *Huron_music_evolution_2001*. p. 1–19, 2001.
- HUTH, A. G. et al. A Continuous Semantic Space Describes the Representation of Thousands of Object and Action Categories across the Human Brain. *Neuron*, v. 76, n. 6, p. 1210–1224, 2012.

- HUTH, A. G. et al. Natural speech reveals the semantic maps that tile human cerebral cortex. **Nature**, v. 532, n. 7600, p. 453–458, 2016.
- INSEL, T. R.; YOUNG, L. J. The neurobiology of attachment. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 2, n. 2, p. 129–36, fev. 2001.
- IRVIN, R. et al. Vasopressin in the septal area of the golden hamster controls scent marking and grooming. **Physiology & Behavior**, v. 48, n. 5, p. 693–699, nov. 1990.
- JANATA, P. The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. **Cerebral Cortex**, v. 19, n. 11, p. 2579–2594, 2009.
- JANATA, P.; TOMIC, S. T.; HABERMAN, J. M. Sensorimotor coupling in music and the psychology of the groove. **Journal of Experimental Psychology: General**, v. 141, n. 1, p. 54–75, 2012.
- JUSLIN, P. N. From everyday emotions to aesthetic emotions: Towards a unified theory of musical emotions. **Physics of Life Reviews**, v. 10, n. 3, p. 235–266, 2013.
- JUSLIN, P. N.; HARMAT, L.; EEROLA, T. What makes music emotionally significant? Exploring the underlying mechanisms. **Psychology of Music**, v. 42, n. 4, p. 599–623, 2014.
- KAAS, J. H. **Topographic maps are fundamental to sensory processing** *Brain Research Bulletin*, 1997.
- KANT, I. Kritik der Urteilskraft (1790), ed. **HF Klemme. Hamburg: Meiner**, 2001.
- KARMONIK, C. et al. Music Listening Modulates Functional Connectivity and Information Flow in the Human Brain. **Brain Connectivity**, v. 6, n. 8, p. 632–641, 2016.
- KASPER, L. et al. The PhysIO toolbox for modeling physiological noise in fMRI data. **Journal of neuroscience methods**, v. 276, p. 56–72, 2017.
- KASSAM, K. S. et al. Identifying Emotions on the Basis of Neural Activation. **PLoS one**, v. 8, n. 6, p. e66032, jan. 2013.
- KAY, K. N. et al. Identifying natural images from human brain activity. **Nature**, v. 452, n. 7185, p. 352–5, 20 mar. 2008.
- KAY, K. N.; GALLANT, J. L. I can see what you see. **Nature neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 245, mar. 2009.
- KING, D. A. Dlib-ml: A Machine Learning Toolkit. **Journal of Machine Learning Research**, v. 10, p. 1755–1758, 2009.
- KIRSCHNER, S.; TOMASELLO, M. Joint drumming: Social context facilitates synchronization in preschool children. **Journal of Experimental Child Psychology**, v. 102, n. 3, p. 299–314, 2009.
- KIRSCHNER SEBASTIAN, S.; TOMASELLO, M. Joint music making promotes prosocial behavior in 4-year-old children. **Evolution and Human Behavior**, v. 31, n. 5, p. 354–364, 2010.
- KNUTH, D. E. The art of computer programming, vol. 3: Searching and sorting. **Reading MA: Addison-Wisley**, 1973.
- KNUTSON, B. et al. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 21, n. 16, p. RC159, 2001.
- KOELSCH, S. Investigating emotion with music: neuroscientific approaches. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1060, p. 412–418, 2005.
- KOELSCH, S. et al. Investigating Emotion With Music : An fMRI Study. v. 250, p. 239–250,

2006.

KOELSCH, S. et al. A cardiac signature of emotionality. **European Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 11, p. 3328–3338, 2007.

KOELSCH, S. et al. Effects of unexpected chords and of performer's expression on brain responses and electrodermal activity. **PLoS ONE**, 2008.

KOELSCH, S. A neuroscientific perspective on music therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1169, p. 374–384, 2009.

KOELSCH, S. Towards a neural basis of music-evoked emotions. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 14, n. 3, p. 131–137, 2010.

KOELSCH, S. Brain correlates of music-evoked emotions. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 170–180, 2014a.

KOELSCH, S. Brain correlates of music-evoked emotions. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 170–180, 2014b.

KOELSCH, S.; FRITZ, T.; SCHLAUG, G. Amygdala activity can be modulated by unexpected chord functions during music listening. **NeuroReport**, 2008.

KOELSCH, S.; SIEBEL, W. A. Towards a neural basis of music perception. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 9, n. 12, p. 578–584, 2005.

KOELSCH, S.; SKOURAS, S. Functional centrality of amygdala, striatum and hypothalamus in a “small-world” network underlying joy: An fMRI study with music. **Human Brain Mapping**, v. 35, n. 7, p. 3485–3498, 2014.

KOELSCH, S.; SKOURAS, S.; LOHMANN, G. The auditory cortex hosts network nodes influential for emotion processing: An fMRI study on music-evoked fear and joy. p. 1–22, 2018.

KOHAVI, R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. **Proceedings of the 14th international joint conference on Artificial intelligence - Volume 2**, v. 2, n. 0, p. 1137–1143, 1995.

KOKAL, I. et al. Synchronized drumming enhances activity in the caudate and facilitates prosocial commitment - If the rhythm comes easily. **PLoS ONE**, v. 6, n. 11, p. 1–12, 2011.

KOSFELD, M. et al. Oxytocin increases trust in humans. **Nature**, v. 435, n. June, 2005.

KOUSH, Y. et al. Learning Control Over Emotion Networks Through Connectivity-Based Neurofeedback. **Cerebral Cortex**, 2015.

KOUTROUMBAS, K.; KALOUPSIDIS, N. Nearest neighbor pattern classification neural networks. p. 2911–2915, 2002.

LANGERS, D. R. M.; VAN DIJK, P. Mapping the tonotopic organization in human auditory cortex with minimally salient acoustic stimulation. **Cerebral Cortex**, v. 22, n. 9, p. 2024–2038, 2012.

LEAVER, A. M.; RAUSCHECKER, J. P. Cortical Representation of Natural Complex Sounds: Effects of Acoustic Features and Auditory Object Category. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 22, p. 7604–7612, 2010.

LESCROART, M. D.; STANSBURY, D. E.; GALLANT, J. L. Fourier power, subjective distance, and object categories all provide plausible models of BOLD responses in scene-selective visual areas. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 9, n. November, 2015.

LEVITA, L.; DALLEY, J. W.; ROBBINS, T. W. Nucleus accumbens dopamine and learned fear revisited: a review and some new findings. **Behavioural brain research**, v. 137, n. 1–2, p. 115–127, 2002.

- LIU, C. et al. Effect of Explicit Evaluation on Neural Connectivity Related to Listening to Unfamiliar Music. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, n. December, p. 1–13, 2017.
- LIU, X. et al. Common and distinct networks underlying reward valence and Neurosci Biobehav Rev Author Manuscript . Author manuscript; available in PMC 2012 July 12. . 2011 April ; 35(5): 1219–1236. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.12.012. processing stages: A meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 5, p. 1219–1236, 2011.
- LOVINK, G. Celebrating the Undiscipline of Cultural Studies. **Media International Australia (8/1/07-current)**, v. 27, n. 146, p. 6–11, 2013.
- LU, J. et al. The Brain Functional State of Music Creation: An fMRI Study of Composers. **Scientific Reports**, v. 5, n. July, 2015.
- LUCK, G. et al. Modelling the relationships between emotional responses to, and musical content of, music therapy improvisations. **Psychology of Music**, v. 36, n. 1, p. 25–45, 2008.
- LUO, C. et al. Musical training induces functional plasticity in perceptual and motor networks: insights from resting-state FMRI. **PLoS one**, v. 7, n. 5, p. e36568, 2012.
- LUO, C. et al. Long-term effects of musical training and functional plasticity in salience system. **Neural plasticity**, v. 2014, 2014.
- MANNELLA, F.; GURNEY, K.; BALDASSARRE, G. The nucleus accumbens as a nexus between values and goals in goal-directed behavior: a review and a new hypothesis. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 7, p. 135, 2013.
- MCNEILL, W. H. **Keeping together in time**. [s.l.] Harvard University Press, 1997.
- MEGA, M. et al. The Limbic System : Perspective extremes. **Journal of Neuropsychiatry**, v. 3, p. 315–330, 1997.
- MENG, X. et al. MLib : Machine Learning in Apache Spark. **Journal of Machine Learning Research** 17, v. 17, p. 1–7, 2016.
- MENON, V.; LEVITIN, D. J. The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system. **NeuroImage**, v. 28, n. 1, p. 175–184, 2005.
- MERRIAM, A. P. **The anthropology of music**. [s.l.] Northwestern University Press, 1964.
- MITCHELL, T. M. et al. Predicting Associated of Nouns Vicente with Brain Activity the Meanings All use subject to JSTOR Terms and Conditions. v. 320, n. May, p. 1191–1195, 2008a.
- MITCHELL, T. M. et al. Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns. **Science (New York, N.Y.)**, v. 320, n. 5880, p. 1191–5, 30 maio 2008b.
- MITTERSCHIFFTHALER, M. T. et al. A functional MRI study of happy and sad affective states induced by classical music. **Human Brain Mapping**, v. 28, n. 11, p. 1150–1162, 2007.
- MIYAWAKI, Y. et al. Article Visual Image Reconstruction from Human Brain Activity using a Combination of Multiscale Local Image Decoders. **Neuron**, v. 60, n. 5, p. 915–929, 2008.
- MOEREL, M. M. L. **Encoding of natural sounds in the human brain**. [s.l.: s.n.].
- MOLL, J. et al. The neural basis of human moral cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, p. 799–809, 2005.
- MOLL, J. et al. Impairment of prosocial sentiments is associated with frontopolar and septal damage in frontotemporal dementia. **NeuroImage**, v. 54, n. 2, p. 1735–1742, ago. 2011.
- MOLL, J. et al. A Neural Signature of Affiliative Emotion in the Human Septohypothalamic Area. v. 32, n. 36, p. 12499–12505, 2012a.
- MOLL, J. et al. A neural signature of affiliative emotion in the human septohypothalamic

- area. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 32, n. 36, p. 12499–505, 5 set. 2012b.
- MOLL, J. et al. Voluntary enhancement of neural signatures of affiliative emotion using fMRI neurofeedback. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, 2014a.
- MOLL, J. et al. Voluntary Enhancement of Neural Signatures of Affiliative Emotion Using fMRI Neurofeedback Voluntary Enhancement of Neural Signatures of Affiliative Emotion Using fMRI Neurofeedback. n. May, 2014b.
- MOLL, J. et al. Voluntary enhancement of neural signatures of affiliative emotion using fMRI neurofeedback. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. 1–11, 2014c.
- MOREY, R. A. et al. Neural systems for guilt from actions affecting self versus others. **NeuroImage**, v. 60, n. 1, p. 683–92, mar. 2012.
- NACHEV, P.; KENNARD, C.; HUSAIN, M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 11, p. 856–869, 2008.
- NASELARIS, T. et al. Bayesian reconstruction of natural images from human brain activity. **Neuron**, v. 63, n. 6, p. 902–15, 24 set. 2009.
- NASELARIS, T. et al. A voxel-wise encoding model for early visual areas decodes mental images of remembered scenes. **NeuroImage**, v. 105, p. 215–228, 2015.
- NELSON, E. E.; PANKSEPP, J. Brain Substrates of Infant–Mother Attachment: Contributions of Opioids, Oxytocin, and Norepinephrine. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 22, n. 3, p. 437–452, maio 1998.
- NISHIMOTO, S. et al. Report Reconstructing Visual Experiences from Brain Activity Evoked by Natural Movies. **Current Biology**, p. 1–6, 2011a.
- NISHIMOTO, S. et al. Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies. **Current Biology**, v. 21, n. 19, p. 1641–1646, 2011b.
- NORMAN-HAIGNERE, S.; KANWISHER, N. G.; MCDERMOTT, J. H. Distinct Cortical Pathways for Music and Speech Revealed by Hypothesis-Free Voxel Decomposition. **Neuron**, v. 88, n. 6, p. 1281–1296, 2015.
- OVERY, K.; MOLNAR-SZAKACS, I. Being Together in Time: Musical Experience and the Mirror Neuron System. **Music Perception**, v. 26, n. 5, p. 489–504, 2009.
- PANKSEPP, J. Behavior. Empathy and the laws of affect. **Science (New York, N.Y.)**, v. 334, n. 6061, p. 1358–9, 9 dez. 2011.
- PARK, M. et al. Personality traits modulate neural responses to emotions expressed in music. **Brain Research**, v. 1523, p. 68–76, 2013.
- PECENKA, N.; KELLER, P. E. The Relationship Between Auditory Imagery and Musical Synchronization Abilities in Musicians. **Escom**, n. Escom, p. 409–415, 2009.
- PEDREGOSA, F.; WEISS, R.; BRUCHER, M. Nscep. v. 12, p. 2825–2830, 2011.
- PEHRS, C. et al. How music alters a kiss: Superior temporal gyrus controls fusiform-amygdalar effective connectivity. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 9, n. 11, p. 1770–1778, 2014.
- PERANI, D. et al. Functional specializations for music processing in the human newborn brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 10, p. 4758–4763, 2010.
- PERETZ, I.; ZATORRE, R. J. Brain Organization for Music Processing. **Annual Review of Psychology**, v. 56, n. 1, p. 89–114, 2005.
- PHAN, K. L. et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion

- activation studies in PET and fMRI. **Neuroimage**, v. 16, n. 2, p. 331–348, 2002.
- PHILLIPS-SILVER, J.; TRAINOR, L. J. Psychology: Feeling the beat: Movement influences infant rhythm perception. **Science**, 2005.
- PHILLIPS, M. L. et al. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. **Biological psychiatry**, v. 54, n. 5, p. 504–14, 2003.
- POEPPPEL, D.; HICKOK, G. Towards a functional neuroanatomy of speech perception. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 4, n. 4, p. 131–138, 2000.
- PRICE, C.; THIERRY, G.; GRIFFITHS, T. Speech-specific auditory processing: Where is it? **Trends in Cognitive Sciences**, v. 9, n. 6, p. 271–276, 2005.
- R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing** Vienna, Austria, 2018. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>
- REYBROUCK, M.; EEROLA, T. Music and its inductive power: A psychobiological and evolutionary approach to musical emotions. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. MAR, 2017.
- ROBBINS, T.; EVERITT, B. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation Trevor W Robbinsl. **Cognitive Neuroscience**, p. 228–236, 1996.
- ROBIN, X. et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. **BMC Bioinformatics**, v. 12, p. 77, 2011.
- ROBINS, D. L.; HUNYADI, E.; SCHULTZ, R. T. Superior temporal activation in response to dynamic audio-visual emotional cues. **Brain and Cognition**, 2009.
- ROBLES, L.; RUGGERO, M. A. Mechanics of the Mammalian Cochlea. **Physiological Reviews**, 2001.
- ROEDERER, J. G. The search for a survival value of music. **Music Perception: An Interdisciplinary Journal**, v. 1, n. 3, p. 350–356, 1984.
- ROTA, G. et al. Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. **Human brain mapping**, v. 30, n. 5, p. 1605–14, maio 2009.
- ROUSSOPOULOS, N.; KELLEY, S.; VINCENT, F. Nearest neighbor queries. **ACM SIGMOD Record**, v. 24, n. 2, p. 71–79, 2005.
- RUSSELL, J. A. A circumplex model of affect. **Journal of Personality and Social Psychology**, 1980.
- SAARI, P. et al. Decoding Musical Training from Dynamic Processing of Musical Features in the Brain. **Scientific Reports**, n. December 2017, p. 1–12, 2018.
- SAENZ, M.; LANGERS, D. R. M. Tonotopic mapping of human auditory cortex. **Hearing Research**, v. 307, p. 42–52, 2014.
- SALGADO, S.; KAPLITT, M. G. The nucleus accumbens: A comprehensive review. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, v. 93, n. 2, p. 75–93, 2015.
- SALIMPOOR, V. N. et al. Interactions between the nucleus accumbens and auditory cortices predict music reward value. **Science**, v. 340, n. 6129, p. 216–219, 2013.
- SALIMPOOR, V. N. et al. Predictions and the brain : how musical sounds become rewarding. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 19, n. 2, p. 86–91, 2015.
- SALIMPOOR, V. N.; ZATORRE, R. J. Neural interactions that give rise to musical pleasure. **Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts**, v. 7, n. 1, p. 62–75, 2013.
- SANKARAN, N. et al. Decoding the dynamic representation of musical pitch from human brain activity. **Scientific Reports**, p. 1–9, 2018.

- SANTORO, R. et al. Encoding of Natural Sounds at Multiple Spectral and Temporal Resolutions in the Human Auditory Cortex. n. January, 2014a.
- SANTORO, R. et al. Encoding of Natural Sounds at Multiple Spectral and Temporal Resolutions in the Human Auditory Cortex. **PLoS Computational Biology**, v. 10, n. 1, 2014b.
- SCHERER, K. R. Which Emotions Can be Induced by Music? What Are the Underlying Mechanisms? And How Can We Measure Them? **Journal of New Music Research**, v. 33, n. 3, p. 239–251, 2004.
- SCHROUFF, J. et al. PRoNTTo: Pattern recognition for neuroimaging toolbox. **Neuroinformatics**, v. 11, n. 3, p. 319–337, 2013.
- SCHUBOTZ, R. I.; FRIEDERICI, A. D.; YVES VON CRAMON, D. Time perception and motor timing: A common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. **NeuroImage**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2000.
- SEGHIER, M. L.; PRICE, C. J. Visualising inter-subject variability in fMRI using threshold-weighted overlap maps. **Scientific Reports**, v. 6, n. February, p. 1–13, 2016.
- SILBERT, L. J. et al. Coupled neural systems underlie the production and comprehension of naturalistic narrative speech. 2014.
- SITARAM, R. et al. Real-time support vector classification and feedback of multiple emotional brain states. **NeuroImage**, v. 56, n. 2, p. 753–65, 15 maio 2011.
- SITARAM, R. et al. **Closed-loop brain training: The science of neurofeedback** **Nature Reviews Neuroscience**, 2017.
- STEINBEIS, N.; KOELSCH, S.; SLOBODA, J. A. The role of harmonic expectancy violations in musical emotions: Evidence from subjective, physiological, and neural responses. **Journal of Cognitive Neuroscience**, 2006.
- TAKAHASHI, H. et al. Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study. **NeuroImage**, v. 23, n. 3, p. 967–74, nov. 2004.
- TANAKA, S.; KIRINO, E. Dynamic Reconfiguration of the Supplementary Motor Area Network during Imagined Music Performance. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, n. December, 2017.
- THOMPSON, C. M.; SHURE, L. **Image Processing Toolbox: For Use with MATLAB;[user's Guide]**. [s.l.] MathWorks, 1995.
- TOIVIAINEN, P. et al. Capturing the musical brain with Lasso: Dynamic decoding of musical features from fMRI data. **NeuroImage**, v. 88, p. 170–180, 2014.
- TROST, W. et al. Mapping aesthetic musical emotions in the brain. **Cerebral Cortex**, v. 22, n. 12, p. 2769–2783, 2012.
- TZOURIO-MAZOYER, N. et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. **NeuroImage**, 2002.
- VAROQUAUX, G.; THIRION, B. How machine learning is shaping cognitive neuroimaging. **GigaScience**, v. 3, n. 1, p. 1–7, 2014.
- WALLIN, N. L.; MERKER, B.; BROWN, S. **The origins of music**. [s.l.] MIT press, 2001.
- WHITFIELD-GABRIELI, S.; NIETO-CASTANON, A. *Conn* : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. **Brain Connectivity**, v. 2, n. 3, p. 125–141, 2012.

- WIETHOFF, S. et al. Cerebral processing of emotional prosody-influence of acoustic parameters and arousal. **NeuroImage**, 2008.
- WILKINS, R. W. et al. Network science and the effects of music preference on functional Brain connectivity: From Beethoven to Eminem. **Scientific Reports**, v. 4, n. September, 2014.
- WÖLLNER, C. Is empathy related to the perception of emotional expression in music? a multimodal time-series analysis. **Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts**, v. 6, n. 3, p. 214–223, 2012.
- WORSLEY, K.; FRISTON, K. Analysis of fMRI time-series revisited—again. **Neuroimage**, 1995.
- YETERIAN, E. H.; PANDYA, D. N. of the Superior Temporal Region in Rhesus Monkeys. **Journal of Comparative Neurology**, v. 402, n. May, p. 384–402, 1998.
- ZAHN, R. et al. The neural basis of human social values: evidence from functional MRI. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 19, n. 2, p. 276–83, fev. 2009a.
- ZAHN, R. et al. Subgenual cingulate activity reflects individual differences in empathic concern. **Neuroscience letters**, v. 457, n. 2, p. 107–10, 26 jun. 2009b.
- ZATORRE, R. J.; BELIN, P.; PENHUNE, V. B. Structure and function of auditory cortex: Music and speech. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 6, n. 1, p. 37–46, 2002.
- ZENTNER, M.; EEROLA, T. Rhythmic engagement with music in infancy. 2010.
- ZENTNER, M.; GRANDJEAN, D.; SCHERER, K. R. Emotions Evoked by the Sound of Music: Characterization, Classification, and Measurement. **Emotion**, v. 8, n. 4, p. 494–521, 2008.
- ZOTEV, V. et al. Self-regulation of amygdala activation using real-time FMRI neurofeedback. **PloS one**, v. 6, n. 9, p. e24522, jan. 2011.

APÊNDICE

APÊNDICE 1. Análise de conectividade funcional adicional

Essa análise incluiu, além das ROIs da análise original (STG, VS, SMA e SepHyp), também a amígdala, OFC, Córtex Subgenua e hipocampo como regiões adicionais. Os resultados permaneceram os mesmos da análise original, com valores ligeiramente diferentes de intensidade e significância. O único resultado adicional encontrado foi uma maior conectividade entre a SMA esquerda e o córtex subgenua para tarefa técnica em comparação a sentir a emoção durante a condição de alegria.

Tabela A1. Resultados da análise adicional de Conectividade Funcional ROI-ROI			
tenderness - joy (feel)	Statistic	p-unc	p-FDR
<i>Seed STG (R)</i>	F (2) (4) = 47.28	0.0016	0.0198
	Intensity = 5.40		
	Size = 1		
STG (R) - SMA (R)	T(5) = - 5.40	0.003	0.0325
STG (R) - STG (L) (<i>one sided negative</i>)	T(5) = -3.62	0.0076	0.0417
<i>Seed STG (L) (one sided positive)</i>	F (2) (4) = 8.05	0.0396	0.1387
	Intensity = 11.80		
	Size = 3		
STG (L) - VS (L)	T(5) = 4.39	0.0071	0.0303
STG (L) - VS (R)	T(5) = 3.79	0.0127	0.0303
tenderness - joy (feel - technical task)	F (2) (4) = 8.60	0.0356	0.2318
<i>Seed STG (R)</i>	Intensity = 7.56		
	Size = 2		
STG (R) - SMA (L)	T(5) = - 3.98	0.0058	0.0399
STG (R) - SMA (R)	T(5) = - 3.67	0.0072	0.0399
tenderness - joy (feel - technical task)	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.05</i>
tenderness - joy (technical task)	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.4</i>
feel - technical task (one-sided positive)			
<i>Seed SepHyp</i>	F (2) (4) = 4.17	0.0693	0.2468
	Intensity = 4.53		
	Size = 1		
SepHyp - STG (R)	T(5) = 4.53	0.0031	0.0341
<i>Seed SMA (R)</i>	F (2) (4) = 0.20	0.8247	0.8247
	Intensity = 4.76		
	Size = 1		
VS (L) - SMA (R)	T(5) = 4.76	0.0025	0.0277
feel - technical task (tenderness) (one-sided positive)			
<i>Seed VS (R)</i>	F (2) (4) = 8.50	0.0363	0.2179
	Intensity = 7.28		
	Size = 2		
VS (R) - STG (L)	T (5) = 3.80	0.0063	0.0484
VS (R) - SMA (R)	T (5) = 3.48	0.0088	0.0484
feel - technical task (joy)			
<i>Seed SMA (L)</i>	F (2) (4) = 1.26	0.3771	0.4984
	Intensity = 7.07		
	Size = 1		
SMA (L) - Subgenual	T (5) = -7.07	0.0009	0.0096

APÊNDICE 2. Relação detalhada dos estímulos experimentais

JOY_1	NAME	COMPOSER	LYRICS	GENRE	SUBGENRE	INSTRUMENTATION
warmup	Fugata	Astor Piazzolla	Instrumental	Tango	Modern Tango	Bandoneon, String
J1	Corrupião	Edu Lobo	Instrumental/Voice	Brazilian music	Baião	Percussion/Drums, bass, wind instruments, voice
J2	Bole-Bole	Jacob do Bandolim	Instrumental	Brazilian music	Choro	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments
J3	Mercy, Mercy, Mercy	Cannonball Adderley	Instrumental/Voice	Jazz	Hard Bop	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments,
J4	Das Wohltemperierte Clavier-Praeludium	Bach	Instrumental	Classical	Baroque	Piano
J5	Dramophone	Caravan Palace	Instrumental/Lyrics	Rock/Swing	Electro Swing	Electronic Beat, wind instruments, voice
J6	Cantaloupe Island	Herbie Hancock	Instrumental	Jazz	Modern Jazz	Percussion/Drums, piano, bass, wind instruments
J7	Pret a porter de tafeté	João Bosco	Instrumental	Brazilian Music	Samba	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments
J8	Brandenburg Concerto No5 BWV 1050 Dmajor	Bach	Instrumental	Classical	Baroque	Strings, harpsichord, wind instruments
J9	A Tapdancer's Dilema	Diablo Swing Orchestra	Instrumental	Rock/Swing	Experimental Rock	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments
J10	Passo Rasgado	Trio Curupira	Instrumental	Brazilian Music	Frevo	Percussion/Drums, piano, bass, wind instruments

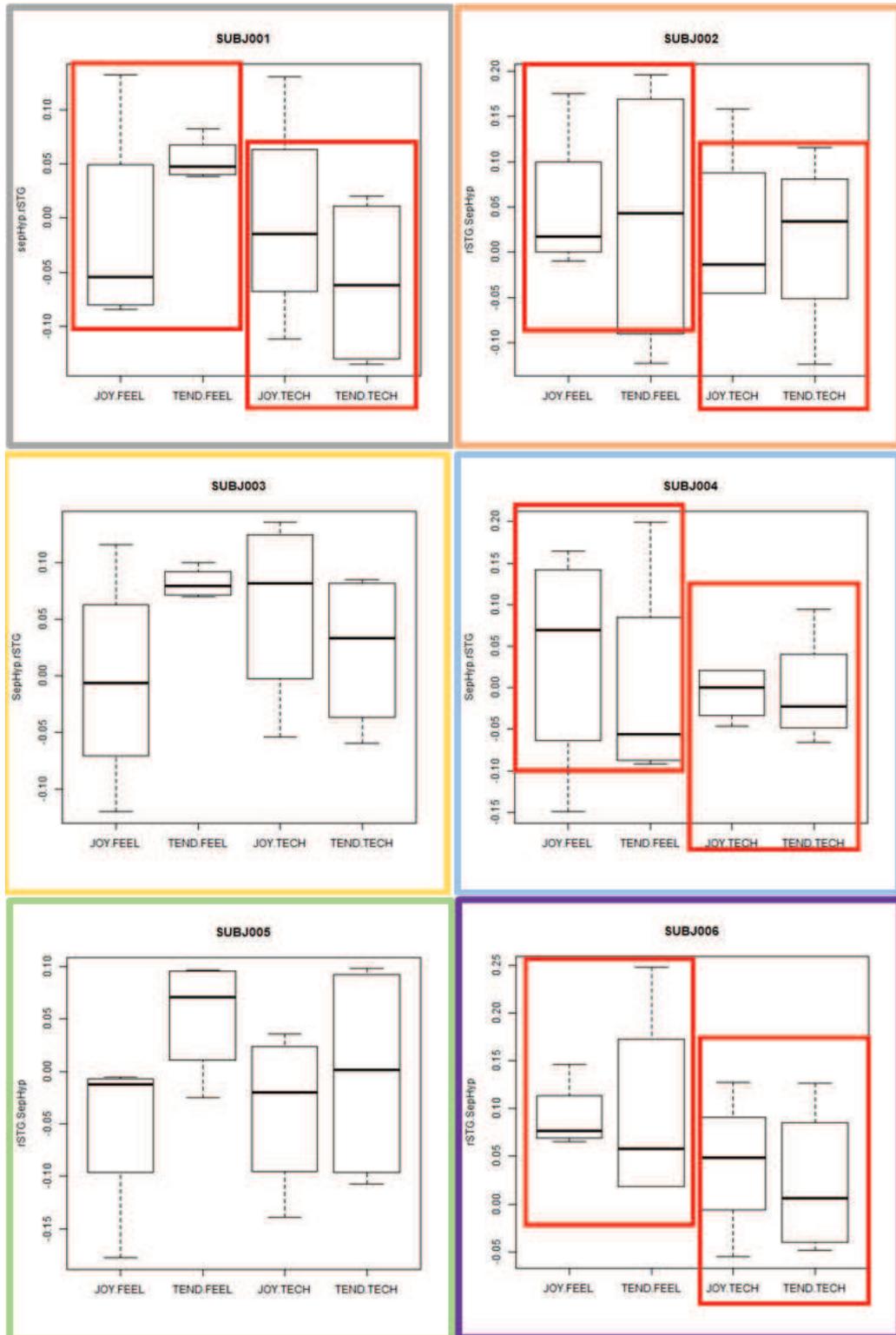
JOY_2	NAME	COMPOSER	LYRICS	GENRE	SUBGENRE	INSTRUMENTATION
warmup	Take Five	Paul Desmond	Instrumental	Jazz		Percussion/Drums, piano, bass, wind instruments
J11	Santa Morena	Jacob do Bandolim	Instrumental	Brazilian Music	Choro	Guitars, Bandolim
J12	Zauberflöte: Papagenal Weibchen!	Mozart	Instrumental/Lyrics	Classical	Classical	Strings, wind instruments, voice
J13	Wolverine Blues	Thomas Finn New Orleans Ensemble	Instrumental	Blues/Swing	Swing	Percussion/Drums, piano, bass, wind instruments
J14	Andre De Sapato Novo	Altamiro Carrilho	Instrumental	Brazilian Music	Choro	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments
J15	Freddie Freeloader	Miles Davis	Instrumental	Jazz	Jazz	Percussion/Drums, piano,
J16	Desvairada	Garoto	Instrumental	Brazilian Music	Choro Valsa	Piano, guitar
J17	Fuga y misterio	Astor Piazzolla	Instrumental	Tango	Modern Tango	Bandoneon, wind
J18	Daphne	Django Reinhardt	Instrumental	Swing	Swing	Guitar, Harmonica, wind instruments
J19	There is no Business Like Show Business	Irving Berlin	Instrumental/Lyrics	Jazz	Jazz	Percussion/Drums, piano, bass, voice
J20	Santa Tereza	Duo Foleritmia	Instrumental	Brazilian Music	Xaxado/Partido	Percussion/Drums,

TENDERNESS_1	NAME	COMPOSER	LYRICS	GENRE	SUBGENRE	INSTRUMENTATION
warmup	Sleeping in the field	Relaxmydog	Instrumental	Classical	Baroque	Piano
T1	The New World, Sym,	Dvorak	Instrumental	Classical	Romantic	Strings, wind intruments
T2	Porto	Renato Braz	Instrumental/Voice	Brazilian Music	MPB	Guitar, voice, nature sounds, percussion
T3	Consolation No. 3	Liszt	Instrumental	Classical	Romantic	Piano
T4	Violin Concerto No1	Bruch	Instrumental	Classical	Romantic	Strings
T5	Sonata for Cello and Piano Gminor, Op.19-3	Rachmaninoff	Instrumental	Classical	Romantic	Piano, strings
T6	Sueños y mentiras	Caminho	Instrumental	Latin Music	Instrumental Latin	Guitar, bass, percussion
T7	Fruta Boa	Milton Nascimento	Instrumental	Brazilian Music	MPB	Piano
T8	Concerto Per Violino	Music Therapy	Instrumental	Classical	Classical	Strings
T9	Sonata in A Minor for Arpeggione and Piano D	Schubert	Instrumental	Classical	Romantic	Piano
T10	Ballade No. 4 Op. 52	Chopin	Instrumental	Classical	Romantic	Piano, strings

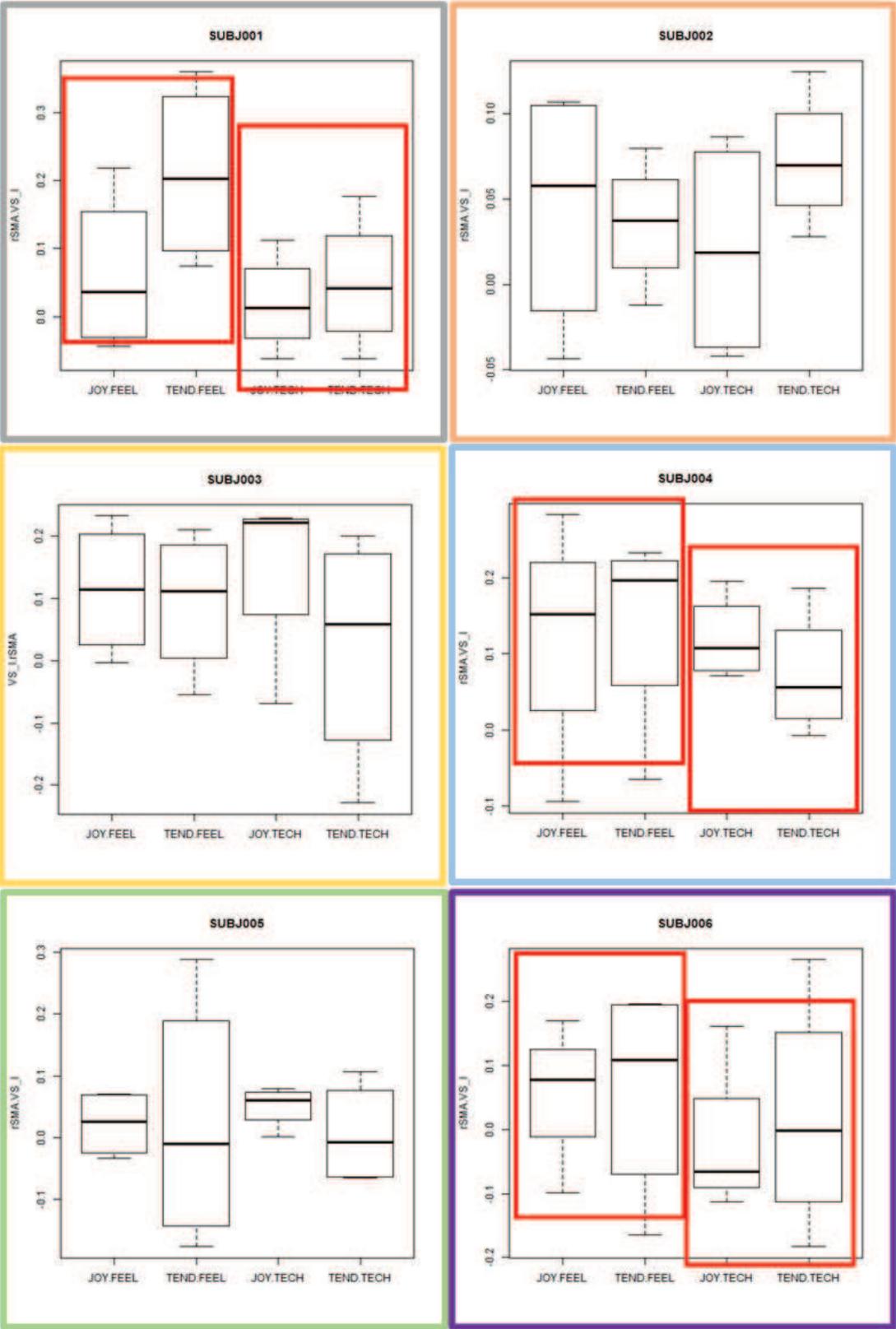
TENDERNESS_2	NAME	COMPOSER	LYRICS	GENRE	SUBGENRE	INSTRUMENTATION
<i>warmup</i>	Prelude No1 E Minor	Villa-Lobos	Instrumental	Brazilian Music	Classical Brazilian	Guitar
T11	Blame it on my youth	Brad Mehldau	Instrumental	Jazz	Piano jazz	Piano
T12	Largo from Concerto for Oboe, Strings , Basso Continuo in D	Antonio Vivaldi	Instrumental	Classical	Baroque	Strings, harpsichord, wind instruments
T13	Romance Op. 37	Jean-Pierre Rampal, Marielle Nordmann	Instrumental	Classical	Romantic classical	Harps, piano, wind instruments
T14	Meditation from Thais	Jules Massenet	Instrumental	Classical	Classical	Harps, strings
T15	Albert's Home	Chet Baker	Instrumental	Jazz	Lounge Jazz	Percussion, piano, bass, wind instruments
T16	Las 4 Estaciones Portenas IV Invierno Porteno	Astor Piazzolla	Instrumental	Tango	Classical tango	Piano, strings
T17	Dolly Op.56-1Berceuse	Fauré	Instrumental	Classical	Romantic classical	Piano, strings
T18	Pavane Pour Une Infante	Ravel	Instrumental	Classical	Impressionism	Piano
T19	Palhaço	Egberto Gismonti	Instrumental	Brazilian Music	Classical Brazilian	Guitar
T20	La Fille Aux Cheveux	Debussy	Instrumental	Classical	Impressionism	Piano

APÊNDICE 3. Consistência inter-individual dos resultados de conectividade funcional (em valores de z).

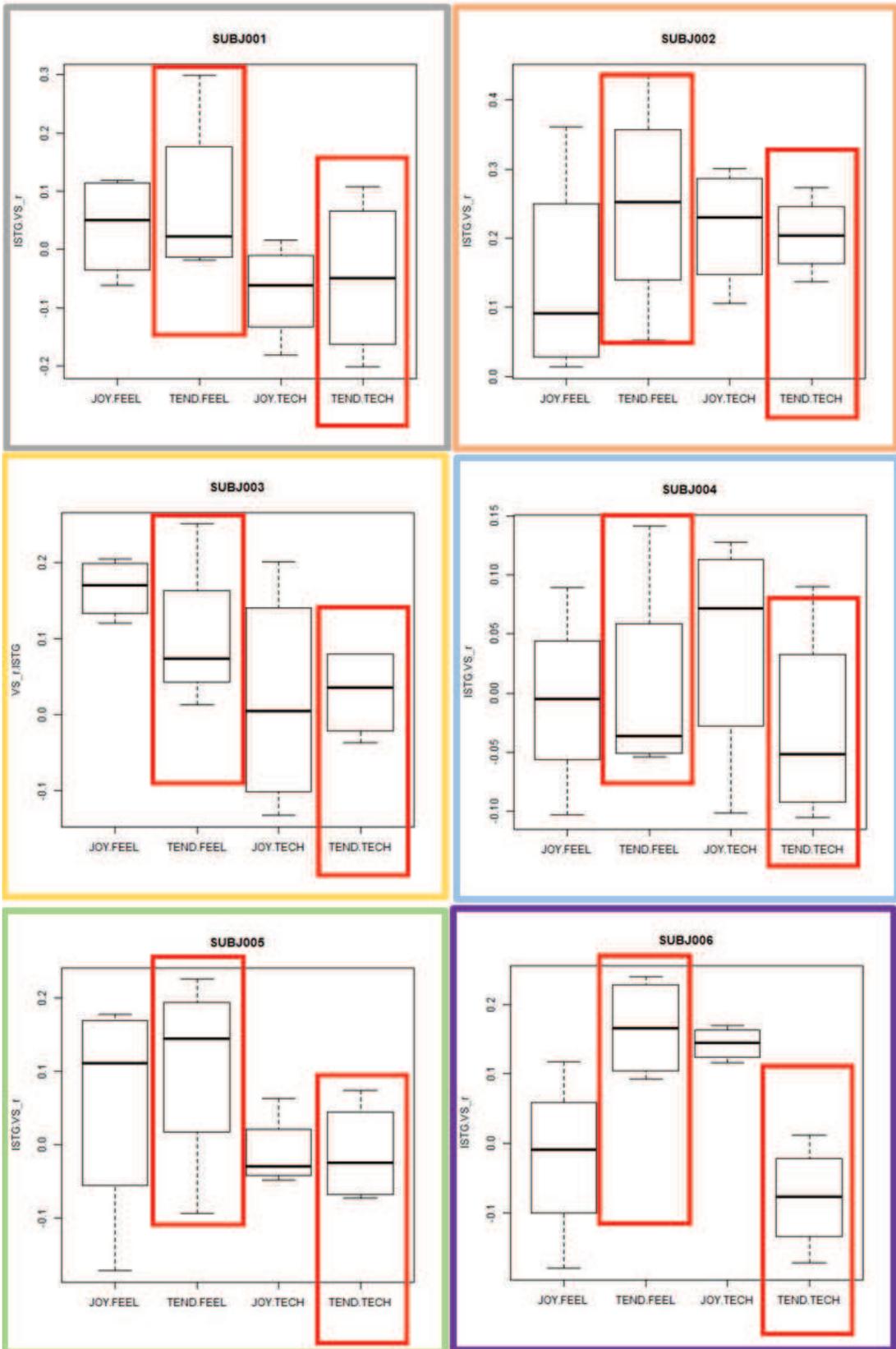
Sentir – tarefa técnica [SepHyp – STG (R)]



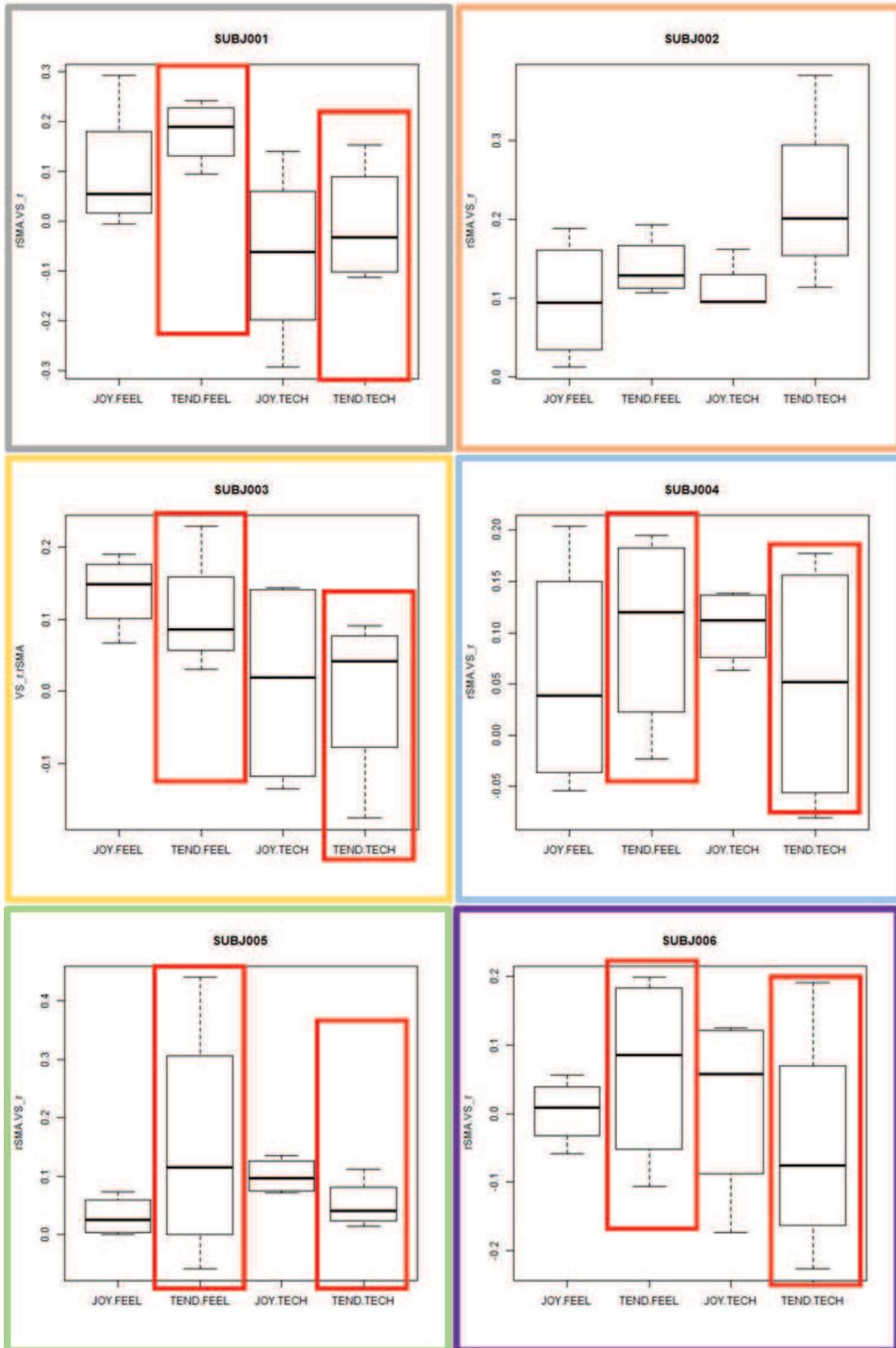
Sentir – tarefa técnica [VS (L) – SMA(R)]



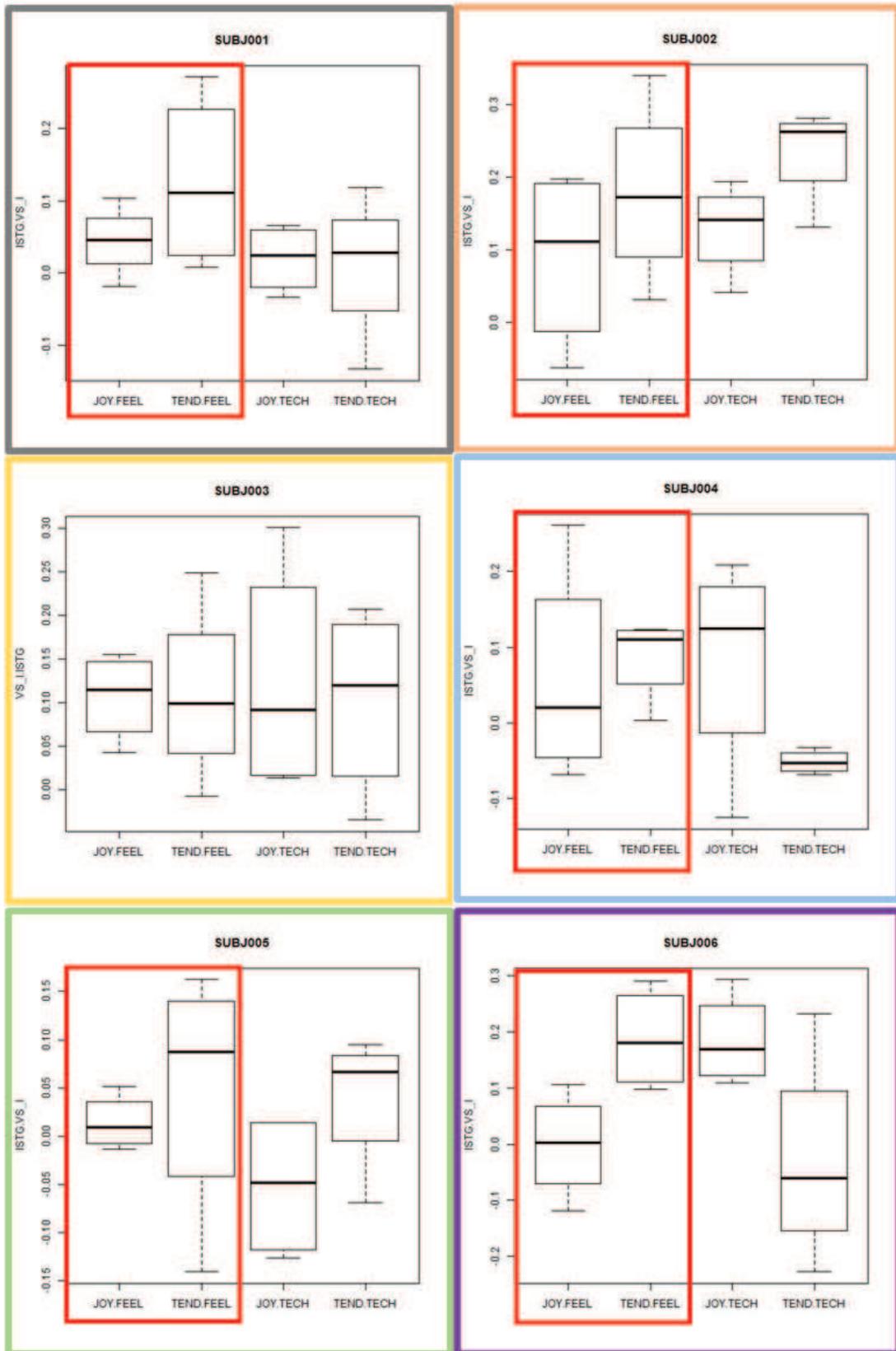
Sentir – tarefa técnica (ternura) [VS (R) – STG (L)]



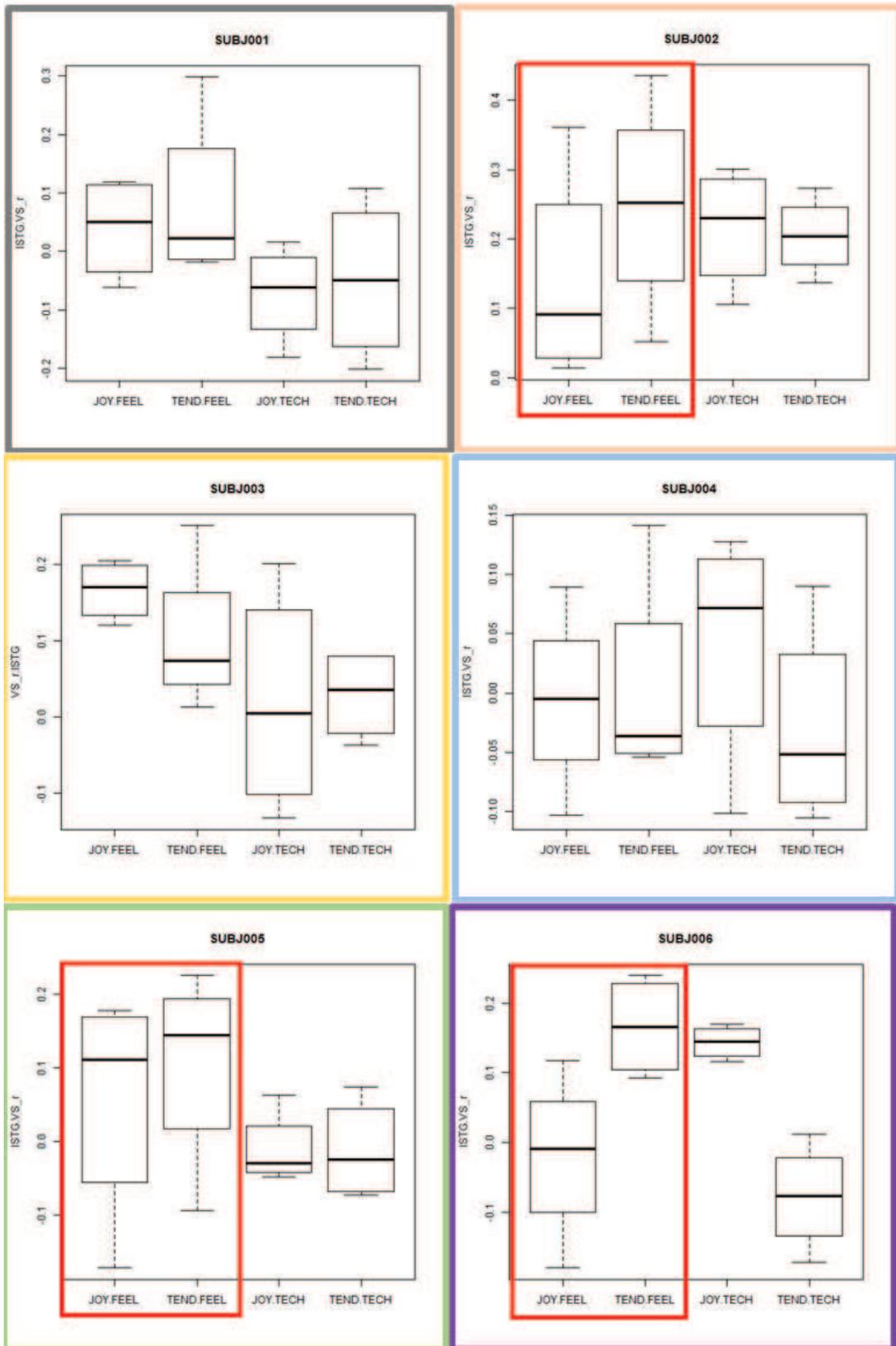
Sentir – tarefa técnica (ternura) [VS (R) - SMA (R)]



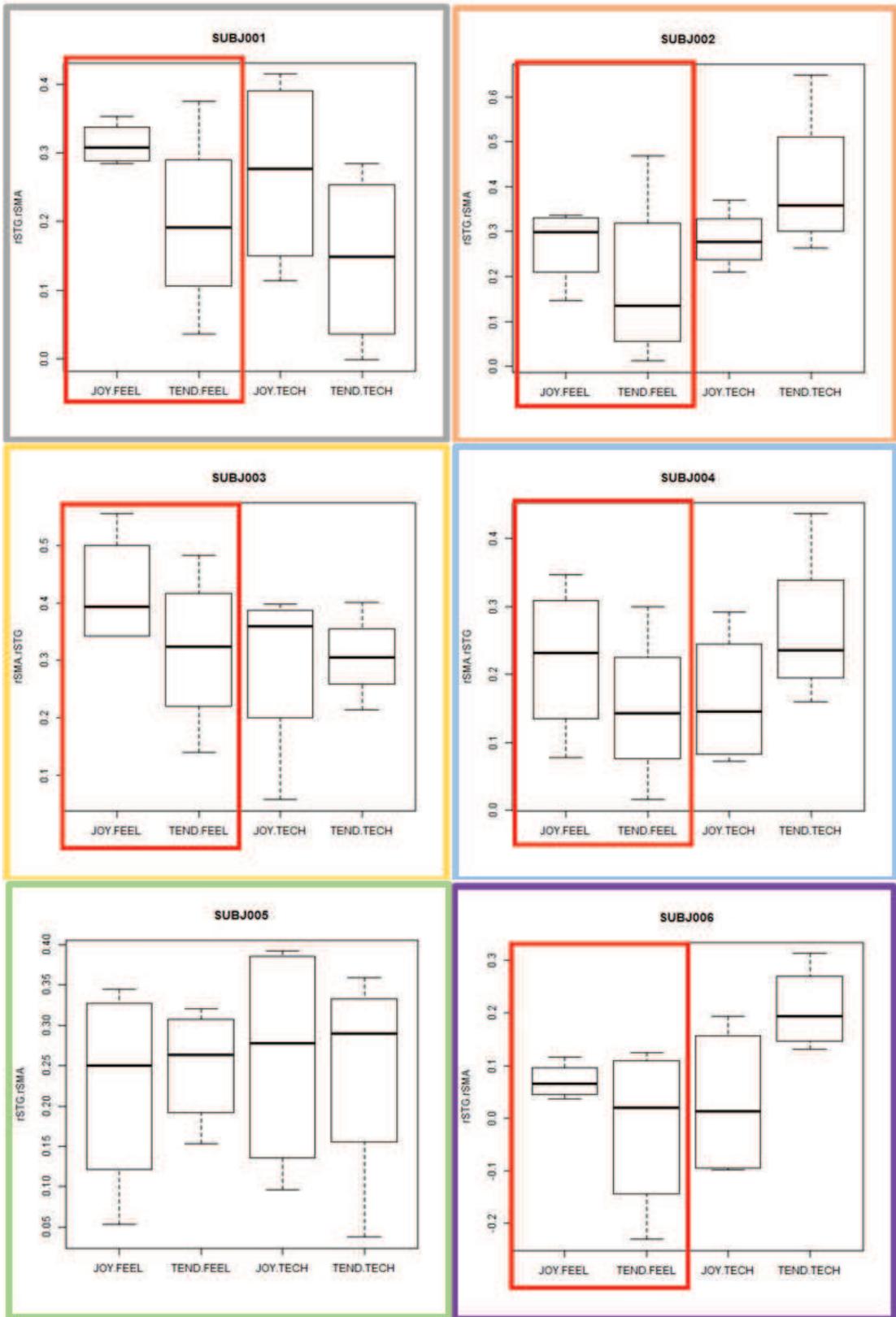
Ternura - alegría [VS (L) – STG (L)]



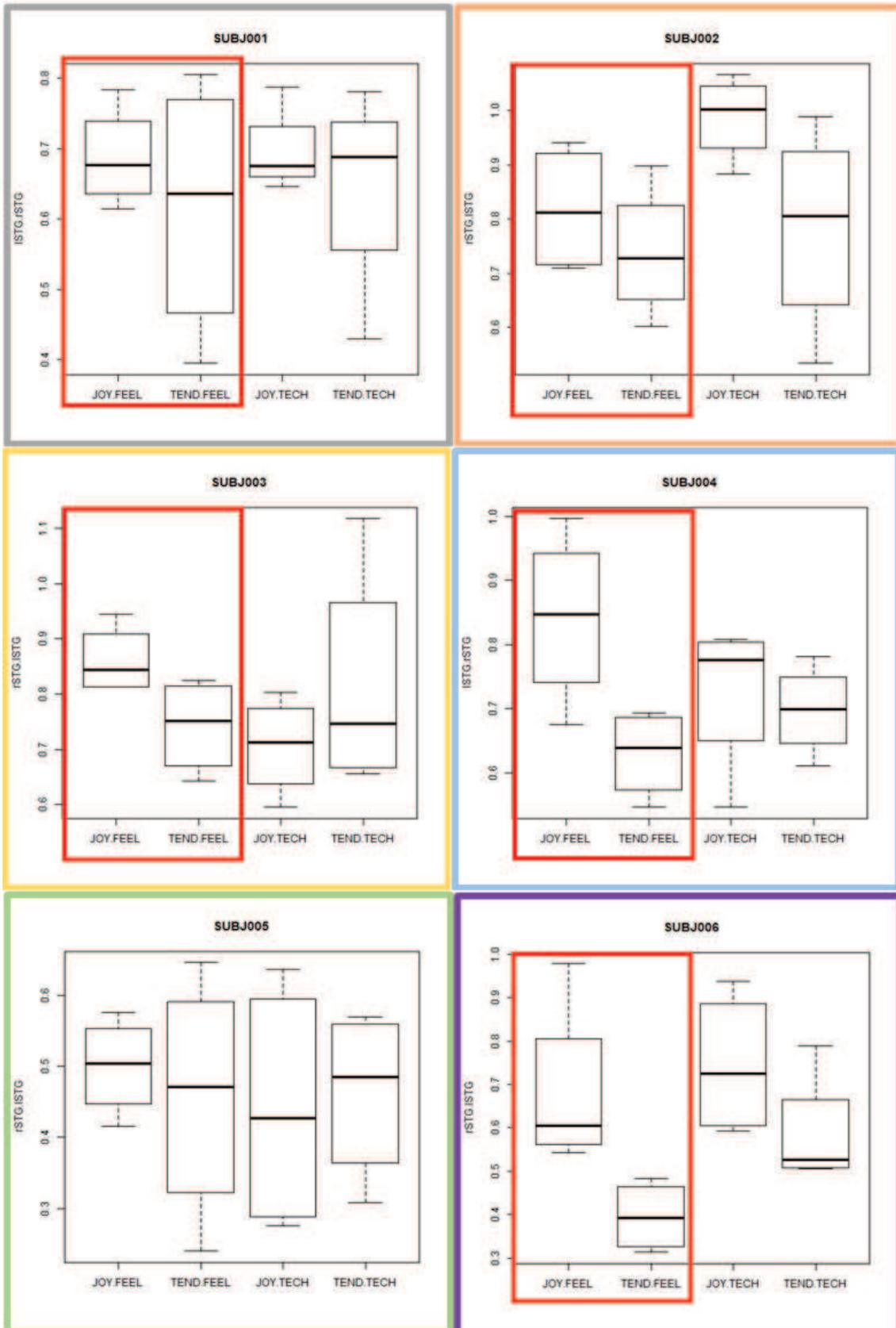
Ternura – alegría [VS (R) – STG (L)]



Alegria – ternura [STG (R) – SMA (R)]



Alegria – ternura [STG (R) – STG (L)]



ANEXOS

ANEXO 1. Códigos de programação desenvolvidos para a tese

Disponibilizados em : <http://moll-lab.org/>

```

%-----DEVELOPMENT-----%
%
% All scripts listed below were designed for
% EMOCODE Project 1201 and were developed during Julie's Weingartner PhD at
% Program of Morphological Sciences of Federal University of Rio de Janeiro
%
% Institution: D'Or Institute for Research and Education (IDOR)
% Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit and Neuroinformatics Workgroup
% Rio de Janeiro, Brasil
%
% Email: julie.weingartner@idor.org
%
% Developed for SPM12
%
%-----%
% the arrow below indicates parameters that may be setted by the researcher
% $$$ <<<-----
%-----%
% Note that files path specification are written for Linux.
% When running at Windows change path specification.
%
%

```

A1.1. Códigos gerados para identificação da peça alvo através de consistência intramusical e *feature selection* com fator espacial variável

Ordem de execução dos códigos no MATLAB:

Para estimar os resultados:

- [1] save_excerpt.m
- [2] volumeCorrelation_nii_consistency.m
- [3] all_pairwisecomparisonsUnion.m

Para plotar os resultados:

- [4] similarity_time_series_music.R

A1.1.1 Descrição dos códigos

Breve descrição dos códigos e funções criadas. As funções não precisam ser executadas, pois elas são chamadas automaticamente dentro de um dos códigos executados.

(1) save_excerpts.m

Gera *excerpts* (imagens 4D, formato nifti) referentes a cada exibição da música, excluindo os cinco primeiros e o último volume da peça (conteúdo final do arquivo: 17 volumes). Arquivo fonte: funcional 4D.nii pré-processado com *denoising* (245 volumes).

(2) volumeCorrelation_nii_consistency.m

Calcula consistência intramusical da peça (gera um arquivo.nii da média da correlação pairwise positiva entre todas as 6 combinações possíveis da mesma peça). Faz isso dentro de uma ROI de interesse (e.g. córtex auditivo).

2.1) getroi.m – função que designa o diretório da região de interesse definida.

(F1) AllConsistentVoxels.m (função)

Calcula consistência intramusical da peça (gera um arquivo.nii da média da correlação pairwise positiva entre as 3 combinações possíveis da mesma peça excluindo a exibição da peça alvo que está sendo testada). Faz isso dentro de uma ROI de interesse (e.g. córtex auditivo).

(F2) MPConsistentVoxels.m (função)

Calcula os 5% dos voxels mais consistentes da peça. Faz isso dentro da mesma ROI de interesse usada no item 2 (e.g. córtex auditivo)

(F3) pairwiseComparisonUnion.m (função)

Calcula o nível de similaridade da peça alvo com ela mesma e com com as outras 39 peças. Faz a média de 3 exposições da peça alvo (com a função **meanVolume.m**) e testa essa média-alvo com a peça alvo que ficou de fora (*outsider*) através de uma correlação (com a função **volumeCorr.m**). A correlação é calculada entre as peças comparando a série temporal de cada voxel dentro da máscara de interesse (*feature selection*). Essa máscara é interseção entre os 5% dos voxels mais consistentes entre a peça alvo (desconsiderando a exibição que está sendo testada) e a outra peça (ou seja, interseção entre os arquivos gerados pelo item 4 para essas peças). São quatro testagens da peça alvo com ela mesma. Logo, quatro valores diferentes de correlação que a peça pode ter com ela mesma. A função retorna a mediana desses 4 valores de correlação e desvio padrão. A função testa também a média de 3 exposições da peça alvo com cada uma das exposições de uma outra peça. São quatro valores

da outra peça x 4 combinações diferentes de 3 médias da outra peça. Logo, são 16 valores. Retorna a mediana desses 16 valores de correlação e desvio padrão.

A função também retorna a porcentagem de vezes que a outra música apresentou maior correlação com a média alvo do que a peça alvo.

Chama as seguintes sub-funções:

F3.1) **cleanDir.m** : função que limpa os arquivos que começam com ‘.’ do diretório (para que a função dir() pegue somente os arquivos que interessam)

F3.2) **MPConsistentVoxels.m**: função descrita no item (F2).

F3.2.1) **AllConsistentVoxels.m** - função descrita no item (F1).

F3.2.2) **masksize_calc.m** – calcula o tamanho de uma ROI binarizada.

F3.3) **meanVolume.m**: função que retorna um volume 4D com a média dos volumes de entrada (recebe uma lista de volumes)

F3.4) **volumeCorr.m**: função que calcula a correlação entre as séries temporais de cada vóxel do cérebro (ou média de uma ROI) entre dois volumes 4D.

(3) **all_pairwisecomparisonsUnion.m**

Script mãe que chama a função:

3.1) **pairwiseComparionUnion.m**: descrita no item (F3)

Salva para cada peça um arquivo .txt com 40 linhas (cada linha corresponde a uma das outras peças testadas) com os resultados gerados pela função pairwiseComparisons.m.

A1.2. Códigos gerados para identificação da peça alvo através de consistência intramusical e *feature selection* com fator espacial constante

Ordem de execução dos códigos no MATLAB / R:

Para estimar os resultados:

[1] save_excerpt.m

[2] volumeCorrelation_nii_consistency.m

[3] mask_Tresholded_OptTh.m

[4] hist_plot_steps.R

[5] maskTresholded_OptTh_save.m

[6] all_pairwisecomparisons_unic_mask.m

Para plotar os resultados:

```
[7] similarity_time_series_music.R
```

Para rodar a análise com fator espacial *a priori* basta seguir os passos 1, 2, 6 e 7 descritos acima (pulando as etapas 3, 4 e 5).

A1.2.1. Descrição dos códigos

Breve descrição dos códigos e funções criadas. As funções não precisam ser executadas, pois elas são chamadas automaticamente dentro de um dos códigos executados.

(1) `save_excerpts.m`

Descrito em A.1.

(2) `volumeCorrelation_nii_consistency.m`

Descrito em A.1.

(3) `mask_Tresholded_OptTh.m`

Estima a porcentagem de músicas representadas pelos voxels mais consistentes e o momento em que determinada porcentagem dos voxels mais consistentes passa a representar 100% das músicas. Salva esses dados em um arquivo de texto .csv separado por vírgulas.

(4) `hist_plots_steps.R`

Plota graficamente os resultados estimados pelo código do item (3)

(5) `maskTresholded_OptTh_save.m`

Salva em formato .nii a máscara de *feature selection* final binarizada para cada sujeito contendo 5% dos voxels da máscara *a priori* que representam 100% das músicas. Salva também uma máscara .nii não binarizada com a porcentagem de músicas representada por determinado voxel.

(F1) `pairwiseComparison_unic.m (função)`

Calcula o nível de similaridade da peça alvo com ela mesma e com com as outras 39 peças da mesma forma que `pairwiseComparisonUnion.m` descrita no item (5) da seção A1, exceto que

aqui é utilizada uma máscara única para *feature selection*, gerada pelo código **maskTresholded_OptTh_save.m** do item (5).

(6) **all_pairwisecomparisons_unic_mask.m**

Salva para cada peça um arquivo .txt com 40 linhas (cada linha corresponde a uma das outras peças testadas) com os resultados gerados pela função **pairwiseComparisons_unic.m**.

A1.3. Códigos gerados para análise de predição linear binomial (curva ROC)

Ordem de execução dos códigos no MATLAB / R:

Para estimar os resultados:

[1] `save_excerpts.m`

[2] `all_pairwiseComparison_unic_roc.m`

Para plotar os resultados:

[3] `roc_curve_connectivity.R`

A1.3.1. Descrição dos códigos

(1) **save_excerpts.m**

Descrito em A.1.

(F1) **volumeCorr_roc.m**

Função que calcula a conectividade funcional entre duas ROIs (correlação entre a série temporal média de cada ROI).

F1.1) **volumeCorr_roc_mean.m**: função que estima a série temporal média de uma ROI a partir de um arquivo funcional *nifti* pré-processado.

(F2) **pairwiseComparison_unic_roc.m**

Estima a conectividade funcional entre duas ROIs para uma música em todas as condições experimentais/exibições. Chama a função descrita em F1.

(2) **all_pairwiseComparison_unic_roc.m**

Salva para cada sujeito um arquivo .txt com 40 linhas (cada linha corresponde a uma música) com os resultados gerados pela função **pairwiseComparisons_unic_roc.m**.

(3) roc_curve_connectivity

Salva um arquivo .txt para cada par de ROI com os resultados de predição (área sob a curva ROC em %) da tarefa experimental (sentir ou técnica) e condição emocional (alegria ou ternura) e plota graficamente os resultados.

ANEXO 2. ESCALAS E QUESTIONÁRIOS

A2.1 Telas de pontuação

Quanto você sentiu a emoção?

nem um pouco um pouco senti senti muito senti extremamente



T10

Mova o círculo vermelho com os botões para pontuar e confirme com a barra de espaço.

Figura A2-1: Tela de pontuação da intensidade da emoção.

Quão bem você conseguiu fazer a tarefa técnica para não sentir a emoção?

senti a emoção extremamente muita emoção um pouco emoção emoção quase ausente emoção ausente



T10

Mova o círculo vermelho com os botões para pontuar e confirme com a barra de espaço.

Figura A2-2: Tela de pontuação da tarefa técnica

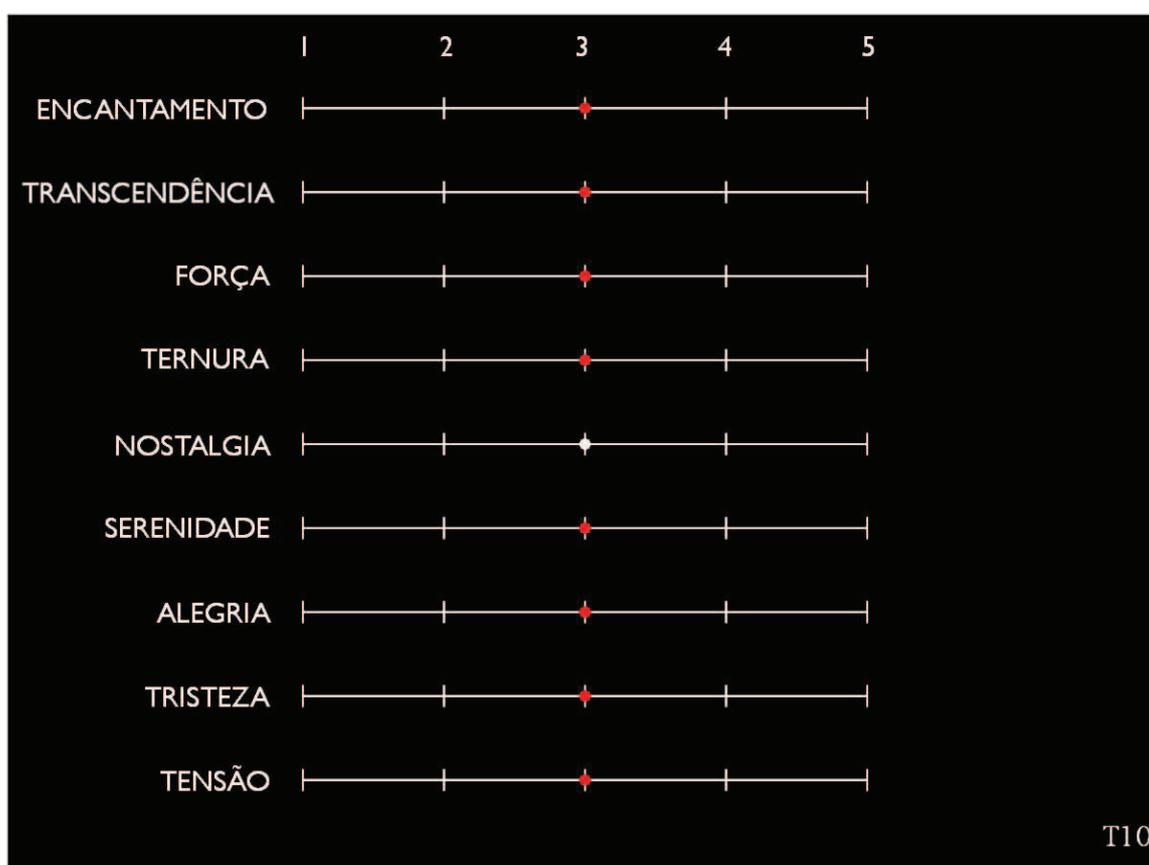


Figura A2-3: Escala de GEMS de 9 itens antes da pontuação para a música T10. A pontuação foi realizada com o posicionamento do mouse na posição desejada de da escala de cada emoção. O tempo para pontuar era livre. A barra de espaço confirmava a pontuação para pontuar a próxima música.

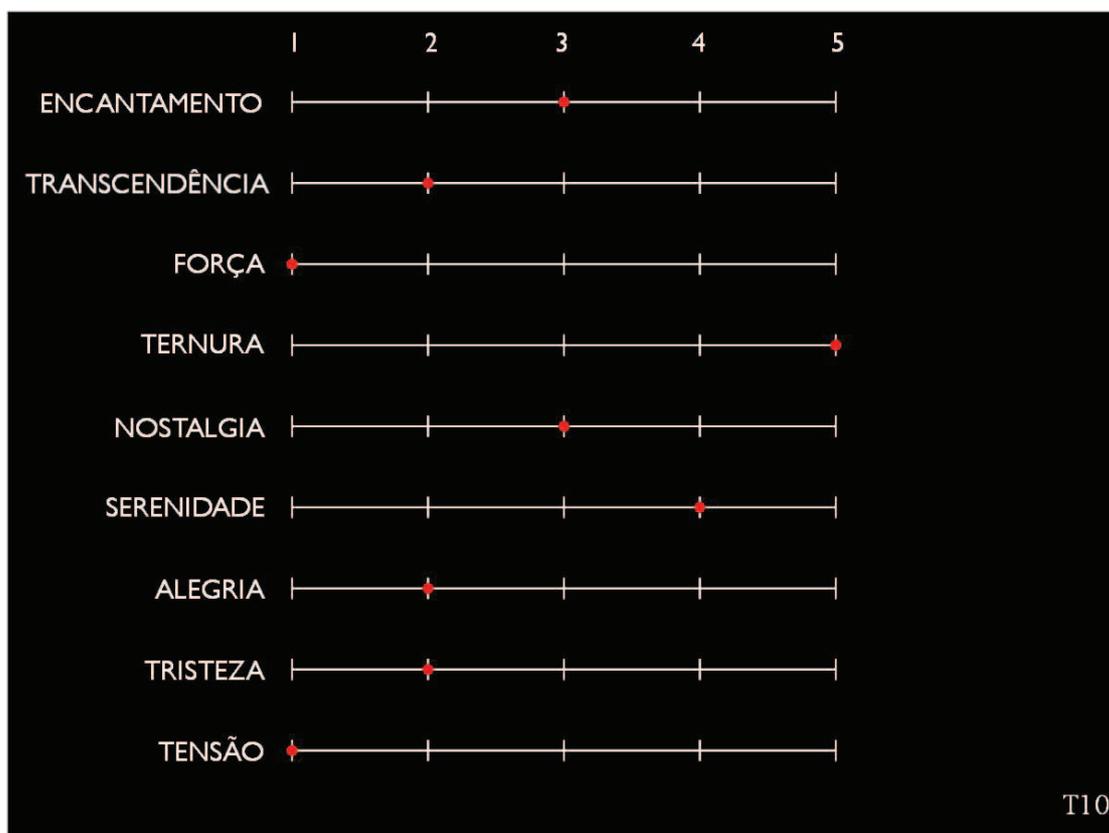


Figura A2-4: Escala de GEMS de 9 itens após a pontuação para a música T10.

A2.2.2 Questionário pós-experimento

SUBJ: 000

Data: dd/mm/aaaa

Entrevista pós – experimento – RM

Por favor, responda as perguntas abaixo sobre o teste na ressonância magnética “EmoCode” e marque sua resposta com uma cruz usando a escala abaixo da pergunta:

Quão difícil foi a tarefa de sentir a emoção alegria (joyful activation) para você?				
muito fácil	fácil	nem fácil, nem difícil	difícil	muito difícil
Quão difícil foi a tarefa de sentir a emoção ternura para você?				
muito fácil	fácil	nem fácil, nem difícil	difícil	muito difícil
Quão difícil foi a tarefa técnica com as músicas de alegria (joyful activation) para você?				
muito fácil	fácil	nem fácil, nem difícil	difícil	muito difícil
Quão difícil foi a tarefa técnica com as músicas de ternura para você?				
muito fácil	fácil	nem fácil, nem difícil	difícil	muito difícil
Quão concentrado você estava para a tarefa de sentir a emoção alegria (joyful activation)?				
nem um pouco	pouco	concentrado	bastante	extremamente
Quão concentrado você estava para a tarefa de sentir a emoção ternura?				
nem um pouco	pouco	concentrado	bastante	extremamente
Quão concentrado você estava para a tarefa técnica com as músicas de alegria?				
nem um pouco	pouco	concentrado	bastante	extremamente
Quão concentrado você estava para a tarefa técnica com as músicas de ternura?				
nem um pouco	pouco	concentrado	bastante	extremamente
Quão motivado você estava para fazer as tarefas?				
nem um pouco	pouco	motivado	bastante	extremamente
Quão entediado (de saco cheio) você estava durante o experimento?				
nem um pouco	pouco	entediado	bastante	extremamente

Qual estratégia você usou para “sentir a emoção” de ternura?

descreva ...

Qual estratégia você usou para “sentir a emoção” de alegria (joyful activation)?

descreva ...

Qual estratégia você usou para fazer a tarefa técnica com as músicas de ternura?

descreva ...

Qual estratégia você usou para fazer a tarefa técnica com as músicas de alegria (joyful activation)?

descreva ...

A2.3 Questionário durante experimento

SUBJ: 000

Data: dd/mm/aaaa

Alguma coisa te incomodou? (ex. ouvir os trechos varias vezes, responder às perguntas, barulho da maquina, fone de ouvido)

Sim Não

Se sim, o quê?

Você se mexeu enquanto escutava as músicas (p.ex., acompanhando os ritmos com o pé ou a mão)?

Sim Não Às vezes Por favor, explique:

Você conseguiu deixar os olhos abertos enquanto escutava as músicas?

Sim Não Às vezes Por favor, explique:

O volume estava bom, você ouviu os trechos bem?

Sim Não Se não, por favor, explique:

O que foi mais difícil para você no experimento? Por favor, explique:

Figura 10-5: Questionário respondido após cada sessão de RM

ANEXO 3. ARTIGO 1**MUSICAL FINGERPRINTS IN THE AUDITORY CORTEX: IDENTIFYING MUSICAL
PIECES BASED ON FUNCIONAL MRI BRAIN RESPONSES**

Weingartner, J.H.^{1 2}, Basilio, R.¹, Hoefle, S.¹, Sato, J.R.^{1 3}, Moll, J.¹.

¹ *Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit and Neuroinformatics Workgroup, D'Or Institute for Research and Education (IDOR) – Rio de Janeiro, Brazil*

² *Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, Brazil*

³ *Center for Mathematics, Computation, and Cognition, Universidade Federal do ABC – Santo André, Brazil*

Corresponding author

Julie H. Weingartner – e-mail: julie.weingartner@idor.org

Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit

D'Or Institute for Research and Education

Rua Diniz Cordeiro, 30/3º andar

Rio de Janeiro–22281-100, Brazil

Phone: +55 21 3883-6000

e-mail: julie.weingartner@idor.org

ABSTRACT

Recent fundamental conceptual and technical advances have encouraged scientists to investigate brain responses to naturalistic stimuli. Neurocomputational methods of brain pattern recognition, including encoding and decoding models, provide powerful approaches to characterize and classify brain responses to complex stimuli. In the present study we aimed to evaluate the reliability of brain responses to naturalistic music listening across different days. Our main aim was to enable the identification of musical pieces heard by individual participants based on their brain signatures within the auditory cortex. Participants with musical background listened to forty musical pieces of different genres that were evocative of joy and tenderness feelings, while being scanned by Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The degree of intra-musical reliability was estimated by bootstrapping the voxelwise correlation of BOLD time series of one exhibition (leave one out of four) of the target piece with the averaged time series the three other exhibitions of the target piece. Each target piece (leave one out of forty) was compared in another bootstrap to itself and to another piece from

among the remaining 39 pieces. We were able to achieve a high reliability in identifying the “target” musical piece – i.e., the same musical excerpt presented in four different days – in comparison to other, non-target musical excerpts, with a considerable effect size of 1.7. When attempting to identify the target piece from brain activity throughout a nearest neighbor temporal correlation analysis, we found a classification accuracy ranging from 84.6% and 94.8% in identifying the target among 40 pieces (39 non-targets), averaging 90% across subjects. These results point out the high fidelity of individual brain responses to spatio-temporal signatures of musical stimuli in the superior temporal gyrus (STG) and open an exciting window towards the implementation of a brain “Spotify-like” music identification or reconstruction tool in the near-future.

KEYWORDS: FMRI, MUSIC, NATURALISTIC STIMULI, AUDITORY CORTEX, NEUROCOMPUTATIONAL METHODS.

INTRODUCTION

Movies, natural speech or musical excerpts are some examples of naturalistic stimuli that can be used in neuroimaging studies. The use of this kind of stimuli is relatively recent, however, due to the challenges involved in dealing with their complex structure (BEN-YAKOV et al., 2012; GOLLAND et al., 2007; HASSON; MALACH; HEEGER, 2009; SILBERT et al., 2014). Successful new computational approaches include multivariate pattern recognition, and encoding and decoding models (ÇUKUR et al., 2013; GARRISON et al., 2013; HOEFLE et al., 2018; HUTH et al., 2012; MITCHELL et al., 2008b; SAARI et al., 2018; SANTORO et al., 2014a; TOIVIAINEN et al., 2014; VAROQUAUX; THIRION, 2014). These models have extended beyond the perceptual, e.g. visual domain, into the semantic field (HUTH et al., 2016; LESCROART; STANSBURY; GALLANT, 2015; NASELARIS et al., 2015). Overall, good reliability appears to be the case when employing naturalistic visual stimuli within and between subjects (BEN-YAKOV et al., 2012; GOLLAND et al., 2007; HASSON; MALACH; HEEGER, 2009). However, little is yet known about the reliability of auditory brain responses to naturalistic stimuli in the musical domain. Although the human auditory cortex has been studied for more than a century, there still important gaps of knowledge in the field (LANGERS; VAN DIJK, 2012). Beyond tonotopic organization, the representation of complex sounds is still poorly understood. The lower accuracies of classification in decoding and encoding models of music stimuli

compared to the visual domain may be due to experimental confounds, such as the MRI scanner background noise (SANTORO et al., 2014a) and to model inefficiencies.

Here we assessed intra-subject reliability of naturalistic musical stimuli in the superior temporal gyrus (STG), including primary and secondary auditory cortical regions, by predicting the target piece listened to by participants based on the voxelwise temporal correlation model of the BOLD time series. We expected that natural musical stimuli would evoke highly consistent activity in the auditory cortex and that a massive univariate temporospatial pattern recognition approach would be effective in capturing music-specific signatures.

In the present study, participants with musical experience heard 40 musical excerpts of diverse genres and distinct emotions (tenderness or joy) and performed two different tasks (feeling the emotion or a technical task) while being scanned by the functional MRI. We aimed to predict which music was being heard by the participant throughout its brain response consistency to musical stimuli irrespective of emotional task or category.

MATERIALS AND METHODS

Participants and stimuli

Data from six subjects [30.8 ± 7.8 years, one male] with musical experience that participated in a previously published study (HOEFLE et al., 2018) were reanalyzed in the current study. Participants listened to 40 musical excerpts of 46 seconds each of joy or tenderness and performed two different tasks: feeling or not feeling the emotion (technical task) while being scanned by the fMRI. Each participant did the experiment four times in four different days, accomplishing a total of 2h13m of functional data. In each day each participant heard four medleys of 8min duration with 10 musical excerpts of the same emotional category, combined by a fade-in and fade-out of 1s. Each medley started with a warm-up piece of 20s that were not considered in the analysis. In each day of experiment the participant performed twice the task of feeling the emotion (joy or tenderness) and twice the technical task (in which the subject was instructed to pay attention in technical aspects of the music and stay away from emotional contagion). For further details of experimental design and acquisition parameters, see (HOEFLE et al., 2018). The study was approved by the Ethics and Scientific committee of Copa D'Or Hospital (study number 442.648). Written informed consent was obtained from all participants.

Preprocessing of fMRI data

For image preprocessing, the standard protocol of the CONN (version 17, www.nitrc.org/projects/conn, RRID: SCR_009550) was applied (unlike in (HOEFLE et al., 2018), as follows: the functional data were realigned, recorded and normalized to the MNI space (with isotropic resolution 2x2x2mm). The functional data was smoothed using an 8mm Gaussian space kernel. Slice-timing correction and the detection and exclusion of possible outliers were performed due to sudden changes in signal strength. Residual effects were corrected with denoising: white matter (10 major components), cerebrospinal fluid (5 major components), outliers (number of regressors variable according to the number of scans identified as invalid in preprocessing), movement (12 regressors: 6 motion parameters + 6 first-order temporal derivatives) and physiological regressors (cardiac signal [ECG], respiratory and galvanic response [GSR], acquired simultaneously with MRI using the RETROspective Image CORREction, GLOVER; RESS, 2000)] by the Physio toolbox (KASPER et al., 2017). With the denoising the voxel size is interpolated to 1x1x1mm. A high and low pass filtering between [0.008 0.16] was used to remove unwanted frequencies from the time series of RMf.

Statistical analysis

Statistical analyzes were performed with R software (version 3.5.2, (CORE TEAM R, 2018)). Student's t-tests were used to analyze data with normal distribution (by the Shapiro-Wilk normality test). Binomial tests were applied where appropriate. For prediction analysis, ROC curve was used for binomial distribution variables (ROBIN et al., 2011). The alpha level of significance was set at $p = 0.05$, two-tailed.

Temporal correlation analysis

Reliability analyses were performed from the pre-processed functional data with denoising by CONN and developed through programming in MATLAB (THOMPSON; SHURE, 1995). All codes are available online (<http://moll-lab.org>). In order to calculate the degree of similarity between two musical excerpts at the level of brain activity, the voxel to voxel temporal correlation between BOLD time series was estimated between within a region of interest in the auditory cortex (STG, superior temporal gyrus). At first, the pieces were compared two by two through an intra-subject bootstrapping analysis. Each piece (target music) was compared to itself and to another piece from among the remaining 39 pieces (bootstrap 1, Figure 1). The degree of intra-musical correlation ($r(T)$, Figure 2) was estimated

by correlating the voxelwise time series of one exhibition of the target piece (left for testing) with the averaged time series the three other exhibitions of the target piece (target mean, bootstrap 2). The degree of inter-musical correlation $r(OT)$ was estimated by correlating the target mean with the voxelwise time series of the other piece. In total, the participant heard four times each target piece. So each target piece was compared to itself four times. For each of these four iterations of the target piece (T) with the target mean, the target mean was also correlated with each of the four views of another musical piece (OT), totaling 16 correlation values of the target mean with the other (Figure 1). This procedure was repeated for each of the 39 other pieces, resulting in a total of $16 \times 39 = 624$ correlation values for the other piece and a total of 160 correlation values for the target piece (40 pieces with 4 permutations each). The 624 measures were modeled in a ROC curve considering the average $r(T)$ and $r(OT)$ values for within the 40 pieces.

RESULTS AND DISCUSSION

This study investigated the possibility of predicting the music heard by a given participant through the consistency of their brain responses of the auditory cortex. To do this, we investigated the participant's cerebral activity pattern within the auditory cortex in response to the music, while using a mass univariate pattern recognition approach. We observed a high accuracy of classification for all participants, with minimum and maximum performance of 84.6% and 94.8%. On average, the model was 90% effective (Figure 4). According to our initial hypothesis, we observed a greater similarity of the brain response (time series BOLD) of the target piece with another exhibition of itself (intra-musical consistency) in relation to the exhibition of another musical piece (inter-musical consistency), with a considerable size effect of 4.3 (Figure 3). That is, the response of superior temporal cortex (STG) to a musical piece is consistent and very specific across days and differs significantly from the pattern of response to another piece irrespective of emotional task or category. When looking at generic mean correlation values for target pieces and the other 39 pieces for all subjects, it's possible to see a greater degree of similarity of some different musical excerpts (see X axis first positions of Figure 5).

Our finding corroborates with studies that demonstrate a high consistency of naturalistic stimuli in the visual and audiovisual field (BEN-YAKOV et al., 2012; GOLAND et al., 2007; HASSON; MALACH; HEEGER, 2009). Although we found much lower levels of correlation magnitude than the above mentioned studies, this does not seem to be an experimental limitation when assessing musical stimuli in the auditory cortex, since the

effect size and classification accuracy remain extremely satisfactory. This indicates that what most contributes to our results is not the magnitude of the signal itself but rather the ability to distinguish signal from noise.

CONCLUSIONS

This study demonstrated consistent responses to naturalistic musical stimuli in the superior temporal gyrus (STG) of the auditory cortex. We were able to predict and identify songs with an accuracy of up to 95% for one of the participants and an average of 90% for the participants, demonstrating a significant degree of intra-musical consistency of the stimulus over the days. The results presented here can serve as inspiration for future applications and research. An interesting possibility, given the high accuracy of classification found, would be to investigate a process of reconstruction of music from the brain activity or the construction of a “brain Spotify”, from which an imagined or heard music would be automatically followed by other songs having structural similarity in their temporo-spatial responses, from a database with thousands of songs to be chosen from, creating an automated playlist according to the pattern of activation of the brain.

ARTWORK

FIGURE 1

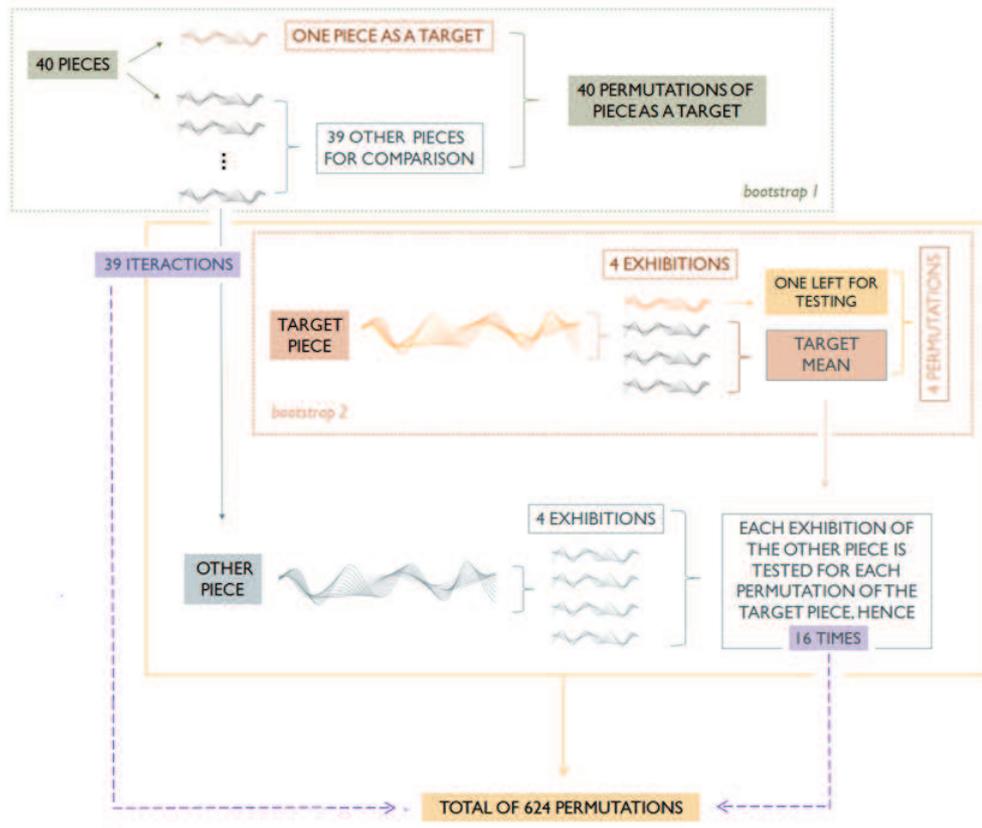


Figure 1: Reliability analysis fluxogram. The target mean (average between the BOLD time series [symbolized by the wave form] of the remaining exhibitions of the target piece) was compared four times with the BOLD time series of the target piece and 16 times with the BOLD time series of the other part. There are four different ways to add three time series of the target piece to compute the target mean. An exhibition of the target piece is always left out of the calculation of the target mean for test, bootstrap 2 via leave-one-out. Overall the other piece is compared 16 times with the target mean. In total there are 39 other pieces, each one compared 16 times, totaling 624 ($16 \times 39 = 624$) permutations of other pieces for each of the 40 pieces (bootstrap 1 via leave-one-out). Each target piece suffers 160 interactions ($40 \text{ pieces} * 4 \text{ exhibitions} = 160$).

FIGURE 2

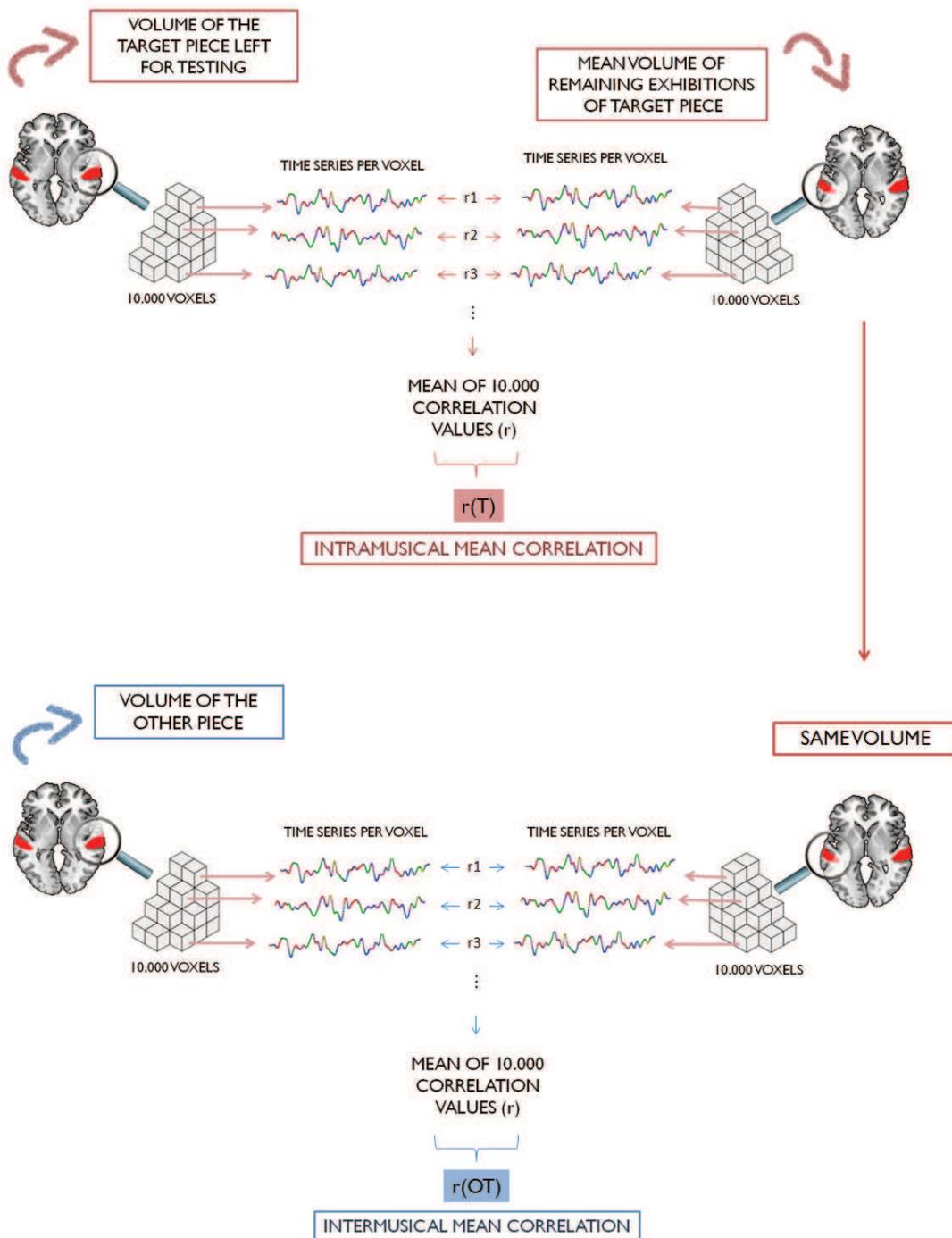


Figure 1: For each of the 624 iterations, the temporal correlation between the BOLD time series of each of the 10,000 STG (superior temporal gyrus, voxel size: 1x1x1mm) voxels was calculated and averaged for the target piece (mean intra-musical temporal correlation [$r(T)$]) and the other piece (mean inter-musical temporal correlation [$r(OT)$]). The magnifying glass highlights only one hemisphere of the mask purely for the sake of representation. The two hemispheres are always considered. Hence, 10,000 voxels is the number of voxels in the entire STG considering the two hemispheres (each hemisphere with approximately 5,000 voxels).

FIGURE 3

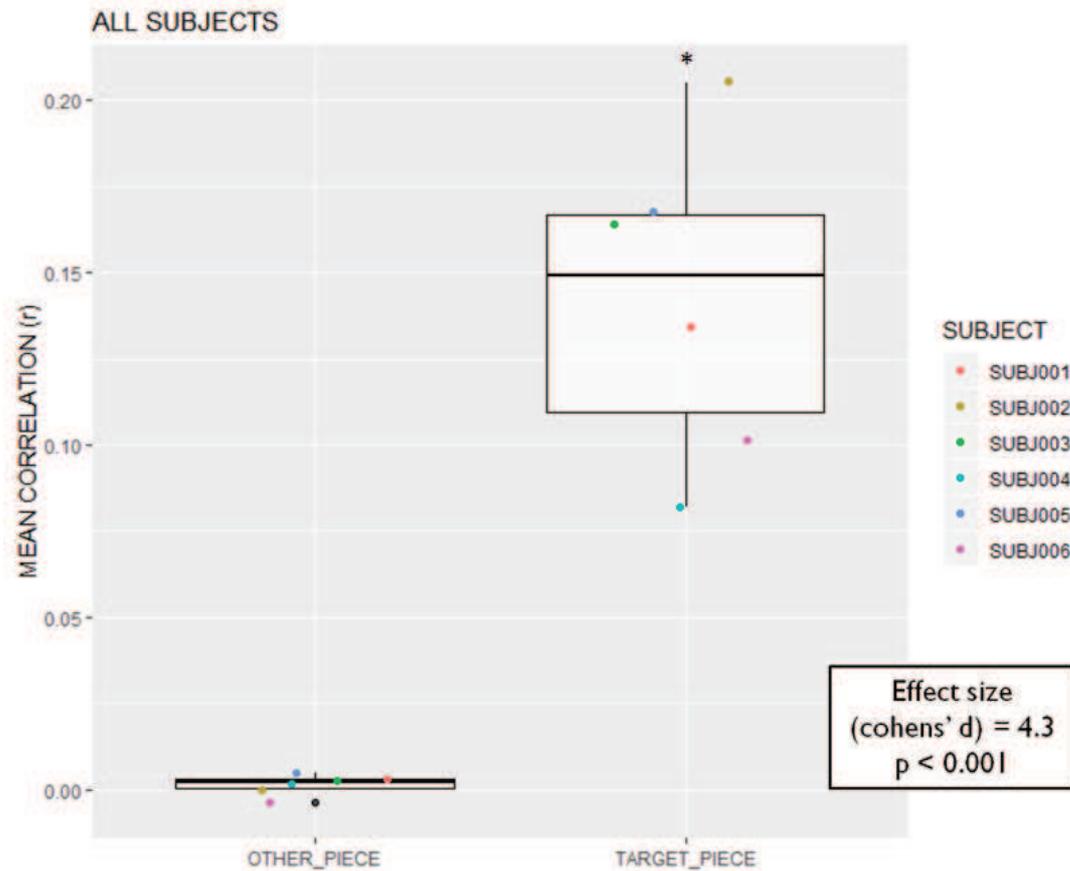


Figure 3: Mean intra-musical (target piece) and inter-musical (other piece) temporal correlations for all subjects (average \pm SD) in superior temporal gyrus (STG). There was a significant difference between means ($p < 0.001$) with considerable size effect of 4.3 considering all participants.

FIGURE 4

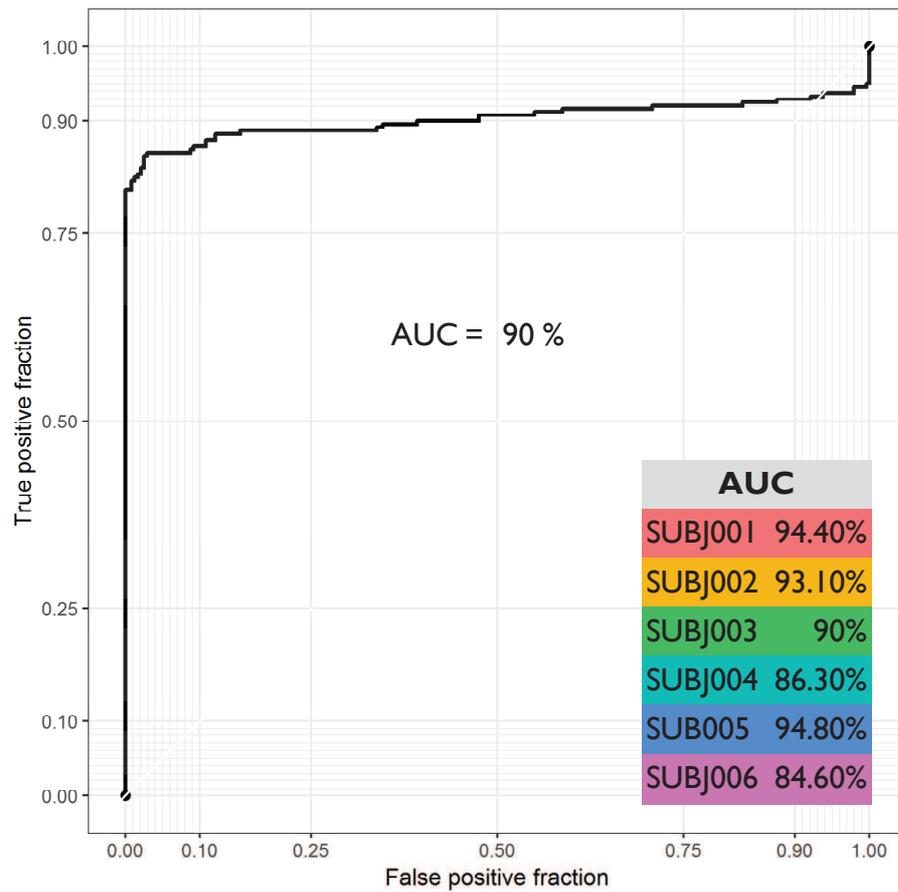


Figure 4: Average classification accuracy of the target music (black ROC curve, AUC [area under the curve] = 90%) for superior temporal gyrus (STG). At bottom right: values of AUC for each participant. Y axis indicates sensitivity (true positive rate) and X axis indicates specificity (false positive rate) values. The model was effective for all participants in classifying the target music correctly.

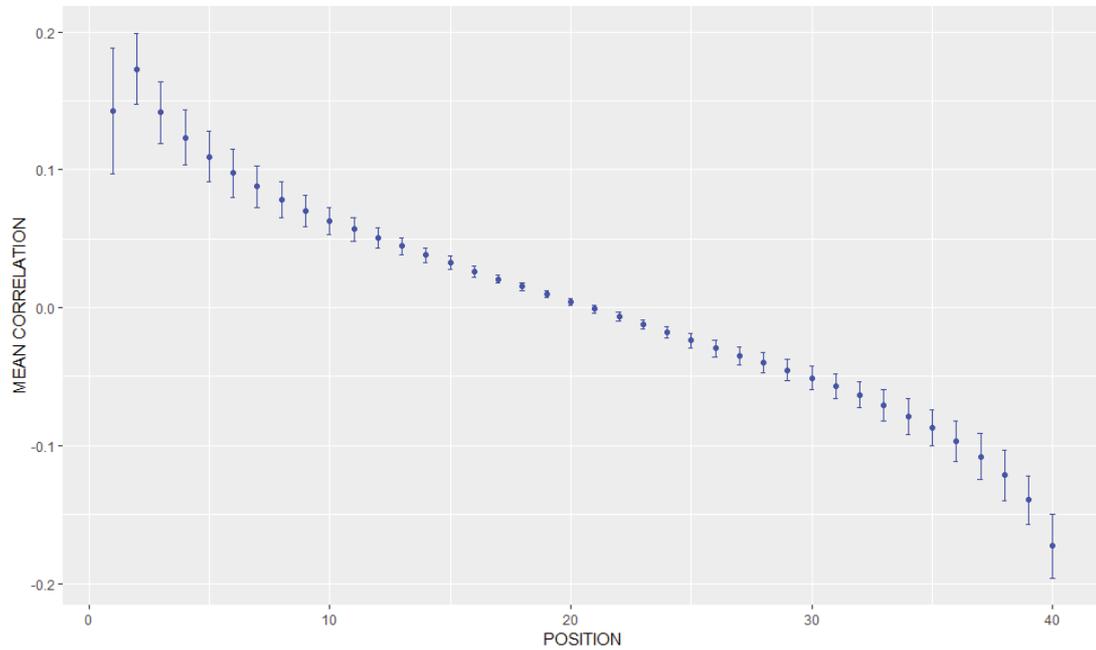
FIGURE 5

Figure 5: Mean correlation (\pm SD) values for target piece (first position in X axis, averaged across 160 permutations) and the other 39 pieces (positions 2-40 in X axis, averaged across 624 permutations) for all subjects together in superior temporal gyrus (STG). Note that the difference within the first positions is not very clear due to de standard deviation between measures.

ANEXO 4. ARTIGO 2FUNCTIONAL DISSOCIATIONS OF AUDITORY CORTEX CONNECTIVITY IN
EMOTIONAL MUSICAL EXPERIENCE

Weingartner, J.H.^{1,2}, Basilio, R.¹, Hoefle, S.¹, Engel, A.^{1,3}, Moll, J.¹.

¹ *Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit and Neuroinformatics Workgroup, D'Or Institute for Research and Education (IDOR) – Rio de Janeiro, Brazil*

² *Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, Brazil*

³ *Clinic for Cognitive Neurology, University Hospital Leipzig, Germany*

Corresponding author

Julie H. Weingartner – e-mail: julie.weingartner@idor.org

Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit

D'Or Institute for Research and Education

Rua Diniz Cordeiro, 30/3º andar

Rio de Janeiro–22281-100, Brazil

Phone: +55 21 3883-6000

e-mail: julie.weingartner@idor.org

ABSTRACT

Music can be powerful to induce intense emotional experience in humans. In the last years, unraveling brain correlates of music evoked emotions have become a focus in neuroscience research. Yet, little is known about the functional and integrative role of auditory cortex in emotional aspects of music processing. And although some studies compare distinct musical emotions directly, few studies have investigated the comparison within specific positive emotions. In the present study, participants with musical background listened to forty musical pieces of joy and tenderness of diverse genres while scanned by Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) while feeling or not feeling the emotion (analytical task). We aimed to investigate the pattern of functional integration between associative auditory cortex (superior temporal gyrus, STG) with regions of the fronto-mesolimbic system and supplementary motor area (SMA). Our results indicate a pattern of functional dissociation with a stronger connectivity of left STG with bilateral ventral striatum (nucleus accumbens) for tenderness compared to joy. For the opposite contrast (joy vs tenderness), we found a stronger connectivity of right STG with right SMA and left STG. To our knowledge, our study is the first to investigate the brain pattern of connectivity of STG to distinct positive musical emotions, such as joy and tenderness.

KEYWORDS: FMRI, MUSIC, FUNCTIONAL CONNECTIVITY, AUDITORY CORTEX, EMOTION.

INTRODUCTION

Music can be powerful to induce intense emotional experience in humans. In the last years, unraveling brain correlates of music evoked emotions have become a focus in neuroscience research especially the Neuroscience of music (BRATTICO et al., 2016; CONG et al., 2013; EEROLA et al., 2013; JUSLIN, 2013; JUSLIN et al., 2014; KOELSCH, 2005, 2014, 2018; KOKAL et al., 2011; LUCK et al., 2008). The degree of overlap between the emotions evoked by music and the emotions present in our daily lives is still a subject of debate among researchers. In 1980, Russell proposed a model in which all emotions can be interpreted as a linear combination between valence and arousal (RUSSELL, 1980). This model has been widely used in the study of emotions and their neural correlates. As much as the greater variance between emotional categories can be explained by these two dimensions (valence and arousal), as Russell points out, they are insufficient to capture the subtleties of musical emotions. Zentner et al. in 2008 demonstrated that musical emotions can be interpreted not by

two, but by nine major dimensions (Zentner, Granger and Scherer, 2008). The nine factors found by Zentner (joy, tension, sadness, tenderness, enchantment, serenity, transcendence, strength, and nostalgia) were aggregated on a scale called GEMS (Zentner & Schander, 2008).

Some studies investigate the functional connectivity between different brain regions during emotional processing of music (ALLURI et al., 2015; KARMONIK et al., 2016; KOELSCH; SKOURAS, 2014; LIU et al., 2017; MENON; LEVITIN, 2005; PEHRS et al., 2014; SALIMPOOR et al., 2013; WILKINS et al., 2014). Salimpoor and colleagues (SALIMPOOR et al., 2013) have shown that it is possible to predict the value attributed to the reward of listening to music according to the degree of functional connectivity between the ventral striatum (nucleus accumbens) and the auditory cortex, amygdala or ventromedial prefrontal cortex. Liu and collaborators elaborated an experiment in which the participant should listen to the music under different conditions: passively or evaluate the music (LIU et al., 2017). Liu observed greater subcortical-auditory connectivity (parahippocampal gyrus, insula, amygdala, thalamus, hippocampus and auditory cortex) during attentive non-evaluative (passive) compared to evaluate listening. Menon in 2005 examined the brain response to naturalistic musical stimuli (classical music) when compared to randomly generated computer audios (MENON; LEVITIN, 2005). Menon found that the interaction between the nucleus accumbens with the hypothalamus, insula, orbitofrontal cortex and medial and superior temporal gyrus was mediated by the ventral tegmental area. Grahn and colleagues investigated the difference in brain processing of rhythmic and non-rhythmic auditory stimuli. The researchers found greater connectivity between the putamen (in the striatum) and the supplementary motor area, the pre-motor cortex, and the auditory cortex for rhythmic stimuli compared to non-rhythmic stimuli (GRAHN; ROWE, 2009). Trost noted that high-pitched musical stimuli (e.g. joy, tension, power, wonder) bilaterally activate the STG (TROST et al., 2012). In this study Trost and coworkers were the first to analyze at brain level several complex musical emotions such as described by Zentner's model comprising nine emotional factors (TROST et al., 2012; ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008). Zentner et al. demonstrated that musical emotions can be interpreted by nine main dimensions (ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008). Trost showed with an additional exploratory analysis that the emotion of joy when compared to other positive emotions of high arousal (power and wonder), did not show difference of activation. Likewise, tenderness and peacefulness did not show any activation differences in relation to other positive emotions of low alertness (nostalgia and transcendence). According to Trost, tenderness, peacefulness and

joy seem to be the most basal emotions of their respective quadrants (positive emotions of low and high alert). Despite having done a refined analysis between the emotional categories, Trost reported not the direct comparison of the emotions of tenderness and joy with each other. Although auditory cortex hosts a great amount of anatomical connections with subcortical structures (KOELSCH; SKOURAS; LOHMANN, 2018; YETERIAN; PANDYA, 1998), the meaning of these connections remains broadly unknown (KOELSCH; SKOURAS; LOHMANN, 2018; YETERIAN; PANDYA, 1998).

In the context of these studies, the present study investigates the functional connectivity pattern of the superior temporal gyrus with other regions of the brain in response to positive valence with high (joy) and low arousal (tenure) emotions. Besides the auditory cortex, musical processing is known to recruit several other brain regions (KOELSCH, 2014a). The perception of rhythm, for example, evokes responses in the supplementary motor area (SMA), pre-SMA, pre-motor cortex (BENGTSSON et al., 2009; BRETT; GRAHN, 2007; CHEN; PENHUNE; ZATORRE, 2008; SCHUBOTZ; FRIEDERICI; YVES VON CRAMON, 2000) and basal ganglia (BRETT; GRAHN, 2007; SCHUBOTZ; FRIEDERICI; YVES VON CRAMON, 2000). The SMA is a central hub for motor planning in the brain and is active in both listening to, but also while real or imagined music playing (TANAKA; KIRINO, 2017). This region as well as pre-SMA are involved in complex cognitive motor voluntary action plans, as dancing to the sound of music (KOELSCH, 2014a). Studies indicate that beyond movement production, this region mediates the perception of pulse (BRETT; GRAHN, 2007), since the SMA is found in response to musical synchronized musical stimuli in comparison to randomly based stimuli (KOKAL et al., 2011).

The nucleus accumbens in ventral striatum (VS) is a structure of the fronto-mesolimbic system commonly associated to pleasurable stimuli and reward expectancy (KNUTSON et al., 2001). Studies indicate that music is able to activate this region in response to highly pleasurable stimuli, including unknown music. (BLOOD; ZATORRE, 2001; BROWN; MARTINEZ; PARSONS, 2004; KOELSCH et al., 2006). Koelsch observed activation in nucleus accumbens when comparing pleasant joyful music with unpleasant dissonant music (KOELSCH et al., 2006). Trost found ventral striatum as well as ventral tegmental area and insula to be active in response to positive valenced and pleasant music (TROST et al., 2012).

The hypothalamus also seems to be involved in response to pleasant stimuli as well in regulation of autonomic and physiological responses (MENON; LEVITIN, 2005). The septohypothalamic region is connected to the hypothalamus by the medial prosencephalic bundle and exerts an important role over the hypothalamic activity by controlling the release

of vasopressin and oxytocin, important hormones for social attachment. (ANDARI et al., 2010; INSEL; YOUNG, 2001; KOSFELD et al., 2005; NELSON; PANKSEPP, 1998). Functional connectivity between the hypothalamus and hippocampus has been found in response to music-evoked joy in comparison to fear (KOELSCH; SKOURAS, 2014).

In this context we defined the supplementary motor area, the ventral striatum and septo-hypothalamic area as a priori regions together with the superior temporal gyrus. An additional analysis included other regions of the fronto-mesolimbic system, such as amygdala, hippocampus, orbitofrontal and subgenual cortices. To approach this question, participants listened to medleys evocative of joy and tenderness emotions and performed two different tasks: feeling the emotion not feeling the emotion (analytical task) while scanned by Functional Magnetic Resonance.

MATERIALS AND METHODS

Data from 24 fMRI sessions from a previously published study (HOEFLE et al., 2018) were reanalyzed in the current study.

Participants

Six healthy volunteers participated (age: 30.8 ± 7.8 years [mean \pm SD]; five women and with musical experience, i.e., playing an instrument or singing—age of onset of musical training 6.7 ± 2.1 years; years of formal music training 12.8 ± 7.7 years, self-report of practice hours on their instruments/voice across lifetime summed over all instruments [years \times hours per week \times 52: $4,424 \pm 4,198$). All participants had normal hearing and no history of psychiatric or neurological disorders. Written informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the Ethics and Scientific committees of the Copa D’Or Hospital, Rio de Janeiro, Brazil (No 442.648) and all experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations.

Stimuli

Forty pieces with duration of 46 s from different genres (Classical Music, Rock, Pop, Jazz, and Folk with and without lyrics, see Supplementary Table “Detailed information of medleys’ composition”) were selected for the fMRI experiment. The selection of these emotional categories was motivated by the fact that both emotions are positively valenced and represent two key dimensions of musical emotion while having a sufficient number of examples for

each dimension. We refrained from including more dimensions to keep the duration of experiments within a comfortable range for participants. The emotional categories were confirmed for each piece by four participants during the selection process prior to the experiment and rated by all participants during the experiment. All pieces were normalized to have the same volume (RMS normalization of Adobe Audition). Next, the 40 pieces were arranged into four different medleys concatenated with a linear fade-out and fade-in of 1 s each and no further rest period. In addition, to provide a more ecological setting, we separated the medleys into two joy- and two tenderness-evoking medleys, the order of music pieces was fixed (see Supplementary Table “Detailed information of medleys’ composition”).

Experimental protocol

Each subject listened to the four medleys prior to the experiment and was asked to perform either one of the following two tasks: subjects should feel the emotion evoked by the piece (1) or perform an analytic task, i.e., tracking of harmony changes that prevented them from feeling the emotion (2). Training these tasks also made the music familiar to the participants prior to the scanning sessions. fMRI data were collected from each subject during four sessions on different days. During each session, subjects listened to the four 8-min medleys (in 4 runs), including a 20-s “warm-up” piece (total scanning time during music listening: 2 h 8 min per subject). Before each medley, subjects were instructed to perform either the analytical or the feeling task so that they performed twice each task on each medley during the four scanning sessions/days. After each medley participants reported the felt emotion (on a scale of 1=not felt at all to 5=strongly felt the emotion). The presentation order of different medleys was counterbalanced in different sessions for each participant. The musical stimuli were delivered with MRI-compatible headphones (MR-Confon, www.mr-confon.de) after equalizing the unequal frequency representation of the headphones with the equalizer function provided in Audacity (<http://www.audacity.de>). Prior to the experiment, the volume level was adjusted individually to provide the best subjective experience using a 20-s fMRI sequence together with normalized stimuli. After the fMRI session the participants scored nine emotional dimensions when listening to the songs (GEMS scale).

Participants listened to 40 musical excerpts of 46 seconds each of joy or tenderness and performed two different tasks: feeling or not feeling the emotion (analytical task) while being scanned by the fMRI. Each participant did the experiment four times in four different days, accomplishing a total of 2h13m of functional data. In each day each participant heard

four medleys of 8min duration with 10 musical excerpts of the same emotional category (FIGURE 1), combined by a fade-in and fade-out of 1s. Each medley started with a warm-up piece of 20s that were not considered in the analysis. In each day of experiment the participant performed twice the task of feeling the emotion (joy or tenderness) and twice the analytical task (in which the subject was instructed to pay attention in analytical aspects of the music and stay away from emotional contagion). Detailed information of medleys' composition can be found at Supplementary Material. For further details of experimental design and acquisition parameters, see (HOEFLE et al., 2018). This study was approved by the Ethics and Scientific committee of Copa D'Or Hospital (study number 442.648). Written informed consent was obtained from all participants.

Sequence parameters

Functional images were acquired with a 3T Achieva scanner (Philips Medical Systems) using a T2*-weighted echoplanar (BOLD contrast) sequence (TR = 2000 ms, TE = 22 ms, matrix = 64×64 , FOV = 240 mm, flip angle = 90° , voxel size $3.75 \text{ mm} \times 3.75 \text{ mm}$, slice thickness = 3.75 mm, gap = 1 mm, 24 slices; 245 volumes per run, four runs on a scanning day). Slices were sampled in equidistant mode to provide optimal musical experience (the low number of slices and the equidistant mode produced a constant background noise that resulted in an overall lower perceived scanning noise). The first 10 volumes corresponded to the warmup piece and the last five volumes were added to account for delays in the hemodynamic response function. Total functional scanning time per session was 32 min. A SENSE factor of 2 and dynamic stabilization were used. Simultaneous to the fMRI sequence, we measured respiration, electrocardiogram (logged by the Philips Achieva scanner), and galvanic skin response (Brain Products, Germany).

Data preprocessing

For image preprocessing, the standard protocol of the CONN (version 17, www.nitrc.org/projects/conn, RRID: SCR_009550) was applied (unlike in (HOEFLE et al., 2018), as follows: the functional data were realigned to the first image, and normalized to the MNI space (with isotropic resolution $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}$) with the anatomy to the template and then to EPI images. The functional data was smoothed using an 8mm Gaussian space kernel. Slice-timing correction and the detection and exclusion of possible outliers were performed due to sudden changes in signal strength. Residual effects were corrected with denoising: white matter (10 major components), cerebrospinal fluid (5 major components), outliers (number of

regressors variable according to the number of scans identified as invalid in preprocessing), movement (12 regressors: 6 motion parameters + 6 first-order temporal derivatives) and physiological regressors (cardiac signal [ECG], respiratory and galvanic response [GSR], acquired simultaneously with MRI using the RETROspective Image CORREction, (GLOVER; LI; RESS, 2000)] by the Physio toolbox (KASPER et al., 2017). With the denoising the voxel size is interpolated to 1x1x1mm. A high and low pass filtering between [0.008 0.16] was used to remove unwanted frequencies from the time series of fMRI.

Functional Connectivity Analysis

To perform ROI-ROI functional connectivity analysis, the CONN software mentioned before was used again. The onsets of the experimental conditions were set in the CONN interface itself, disregarding the initial 30 seconds of the session (medley heating 20s + compensation for delayed hemodynamic response). For the first-level (intra-subject) analysis, the temporal series of the BOLD signal between each pair of ROIs were correlated to each other for all experimental conditions (feeling-tenderness, analytical task-tenderness, feeling-joy, analytical task-joy and converted into z values (fisher transformation). Statistical effects were calculated on the second level of analysis using a random effects model. Statistical significance was determined using FDR (false discovery rate) correction for multiple comparisons at $p < 0.05$.

To confirm the robustness of the results, the correlation values for each pair of ROIs that survived the correction by multiple comparisons were plotted for each of the subjects in order to confirm the directionality of the results (see boxplots of Figure 4), since a result in the second level could be significant due to a high correlation in a single subject between two ROIs in one of the conditions of interest, or a very low (negative) correlation in the non-interest condition, for example.

Four regions of interest (ROI) were selected a priori for functional ROI-ROI connectivity analysis, three of them bilateral, totalizing 7 ROIs: bilateral superior temporal gyrus (STG), bilateral ventral striatum (VS), bilateral supplementary motor area (SMA) and the septo-hypothalamic region (SepHyp, central ROI). The binarized mask for the STG was generated from the ATLAS anatomical AAL (TZOURIO-MAZOYER et al., 2002); for VS (nucleus accumbens) a 10mm radius sphere was used around the central coordinate [12 10 ± 6] taken from a meta-analysis (LIU et al., 2011); for the SMA, the anatomic ATLAS of the CONN was used and for the septo-hypothalamic region, the binarized mask was generated from the result of an earlier published study (MOLL et al., 2012b). For an additional

exploratory analysis another regions of interest were added (amygdala, hippocampus, orbitofrontal cortex and subgenual cortex, see Supplementary Methods and Results).

Additional statistical analysis

All additional statistical analyses and graphs were generated with R software (version 3.5.2, (R CORE TEAM, 2018)). Student's t-tests were used to analyze data with normal distribution (by the Shapiro-Wilk normality test). Data with non-normal distribution were analyzed with non-parametric tests (Mann-Whitney, Wilcoxon and Kruskal-Wallis). Binomial tests were applied where appropriate. The alpha level of significance was set at $p = 0.05$, two-tailed.

RESULTS

Behavioral Results

Participants scored for each of the 20 songs by category how well they could feel the emotion or perform the analytical task. This score was made up to 1 day before the first fMRI session. On average, subjects were able to perform well for each song (analytical task: 4.75 ± 0.6 ; feel task = 4.44 ± 0.7 [mean \pm SD]). During the experiment, participants reported the felt emotion (on a scale of 1 to 5) shortly after each run within the fMRI. According to the scores, the participants were able to feel the emotion when indicated and not feel the emotion in the analytical task (FIGURE 2). After the fMRI session the participants scored nine emotional dimensions when listening to the songs (GEMS scale). The results show (see FIGURE 3) that the pieces chosen to evoke joy or tenderness presented a very characteristic profile marked by the target emotion category. The pieces of joy presented higher scores in the dimension of joy, followed by power. For the pieces of tenderness, peacefulness and nostalgia presented the higher scores after the target emotion of tenderness (FIGURE 3).

Functional Connectivity Results

We analyzed the functional connectivity between bilateral superior temporal gyrus (STG) in the auditory cortex, the bilateral ventral striatum (SV), bilateral supplementary motor area (SMA) and the septo-hypothalamic region (SepHyp). Table 1 summarizes the results. When comparing the tenderness and joy conditions within the feel condition, greater functional connectivity was observed between the left superior temporal gyrus and the right and left ventral striatum for tenderness and greater functional connectivity between the right superior temporal gyrus and the right supplementary motor area / left superior temporal gyrus for joy (FIGURE 4). When comparing feel and analytical tasks, greater functional connectivity was observed for the condition between the left superior temporal gyrus and the septo-hypothalamic region and also between the left ventral striatum and the right supplementary motor area (Table 1).

When both emotions were contrasted within the analytical task, there was no surviving result, indicating that the experimental task was well controlled. No results were observed for this contrast even with uncorrected p ($p > 0.05$). An additional analysis was performed including other regions: amygdala, hippocampus, subgenual cortex and orbitofrontal cortex. By adding these regions of interest, the original results remained the same with small differences in magnitude and significance. A single additional result was found involving increased connectivity between the left SMA and the subgenual cortex for the analytical task in relation to feeling the emotion during the joy condition.

DISCUSSION

In the present study, participants with musical background listened musical pieces of joy and tenderness of diverse genres while feeling or not feeling the emotion when scanned by the fMRI. We aimed to investigate the pattern of functional integration between associative auditory cortex (superior temporal gyrus, STG) with regions of the fronto-mesolimbic system and supplementary motor area (SMA). Our results indicate a pattern of functional dissociation with a stronger connectivity of left STG with bilateral ventral striatum (nucleus accumbens) for tenderness compared to joy. For joy *vs* tenderness we found a stronger connectivity of right STG with right SMA and left STG. Our study was the first to analyze the auditory cortex's response with other regions of the brain to feeling or not the emotions of joy and tenderness. We use a wide variety of naturalistic music stimuli, from classical music, Rock,

Pop to electronic swing, including Brazilian music with and without lyrics. As expected, we observed a greater functional connectivity between the auditory cortex (superior temporal gyrus, STG) and the supplementary motor area (SMA) for pieces of joy in relation to pieces of tenderness during the emotion feeling condition. In addition, a greater inter-hemispheric integration of the auditory cortex was observed for this same comparison. We imagined that the SMA would be more connected to the STG during the joy condition because the joy music characteristically facilitates the action of moving and dancing. Our results are in agreement with previous research that show that SMA is a fundamental region for the complex motor planning and actions like dancing, being even involved in the perception of the synchrony, rhythm and pulsation of the music (BENGTSSON et al., 2009; BRETT; GRAHN, 2007; CHEN; PENHUNE; ZATORRE, 2008; SCHUBOTZ; FRIEDERICI; YVES VON CRAMON, 2000) and suggests that listening to joyful songs is related not only to SMA activation, but also to its functional integration with STG (CHEN; PENHUNE; ZATORRE, 2008; SCHUBOTZ; FRIEDERICI; YVES VON CRAMON, 2000). The significant effect was selective to the right STG. There is still discussion in the literature about the lateralization of STG. Some researchers point out that the left hemisphere would be more responsive to temporal patterns (hence, to speech) and the right hemisphere would be more sensitive to spectral patterns (hence, to music) (ZATORRE; BELIN; PENHUNE, 2002). Trost noted that musical stimuli with high arousal (eg, joy, tension, force, enchantment) bilaterally activates the STG (TROST et al., 2012). Such an activation was also found by Pehrs when comparing emotions of joy versus sadness (PEHRS et al., 2014). Summarizing, this is in agreement with our finding of a greater inter-hemispheric functional integration of the auditory cortex for the emotion of joy in relation to the tenderness within the feeling condition.

For the opposite contrast (tenderness compared to joy) we found a greater connectivity of the bilateral ventral striatum and the left STG. The nucleus accumbens in the ventral striatum is a region that responds to the pleasure evoked by music (BLOOD; ZATORRE, 2001; BROWN; MARTINEZ; PARSONS, 2004; KOELSCH et al., 2006). It is known that the level of activity in this region and its connectivity with the auditory cortex can predict the level of pleasure evoked by a particular song in the participant (SALIMPOOR et al., 2013). Liu observed greater subcortical-auditory connectivity during passive attentive listening in relation to evaluative listening (LIU et al., 2017). Our result suggests that the pleasure associated with the emotion of tenderness is related to the functional integration between the left STG and the bilateral ventral striatum. Trost has found that low-arousal positive emotions (e.g. tenderness) preferentially activate the right ventral striatum, while

positive emotions of high arousal (e.g., joy) preferentially activate the left ventral striatum (TROST et al., 2012). This lateralization at the level of the ventral striatum was not reflected by our findings of functional connectivity. It is important to emphasize that our analysis does not imply that the ventral striatum is not active for the joy condition, since the functional connectivity indicates which regions which regions activate together are connected to each other and not the magnitude of the activation of a specific region. Moreover, when we analyze the two emotions combined (tenderness and joy) in comparison to the analytical task, we observed a greater functional connectivity between the left ventral striatum and the right supplemental motor area. A possible interpretation of our result would be an intensive emotional experience with the sound of music that could be mediated by the level of evoked pleasure. These two regions were also more functionally connected in musicians compared to non-musicians when instructed to feel the emotion evoked by various musical styles (ALLURI et al., 2015). Alluri and colleagues suggest that a greater connectivity network of the left ventral striatum in musicians could indicate that the musical experience modulates the rewarding aspect of the music selectively in the left hemisphere, since the integration found by them was intra-hemispheric (left VS and left SMA) .

Two other regions that were more functionally connected to feel the emotion (tenderness or joy) compared to the analytical task were the STG (right) and the hypothalamus (septal region). According to our initial hypothesis, we expected to find this result selectively to feel the emotion of tenderness, since studies indicate that the septo-hypothalamic region is associated with positive or negative affiliative emotions (tenderness, affection, guilt, compassion) in relation to non-affiliative emotions (MOLL et al., 2012a). However, it is possible that this selectivity exists only at the level of moral emotions and is not reflected in the level of musical emotions, since the degree of overlapping between utilitarian and aesthetic emotions is still much discussed (JUSLIN, 2013; KOELSCH, 2014a; SCHERER, 2004; ZENTNER; GRANDJEAN; SCHERER, 2008). We speculate that the greater functional connectivity observed between STG and the septo-hypothalamic region during the emotion-sensing condition in relation to the analytical task may indirectly reflect an integration between the acoustic processing of the music by the auditory cortex and the endocrine system.

Even though there is a high consistency of results between subjects and a high signal to noise ratio of the data, since each participant has 2h13 of liquid functional scanning, we consider important to replicate these findings in a larger population sample.

CONCLUSION

Here we evaluated the integrative role of auditory cortex in emotional aspects of music processing while participants listened to musical pieces evocative of two distinct positive emotions. We observed a dissociation effect of the functional connectivity pattern between STG and other regions of the brain between feeling these two positive musical emotions: for tenderness the left STG showed a greater functional connectivity with the bilateral ventral striatum and for joy the right STG showed a greater functional connectivity with the supplementary motor area. These results may contribute to future applications in music therapy and neurofeedback studies, which may use modulation of functional connectivity between two specific regions as a target to help induce positive emotions, which characterizes a potential and potent target for disorders such as depression and anxiety.

ARTWORK

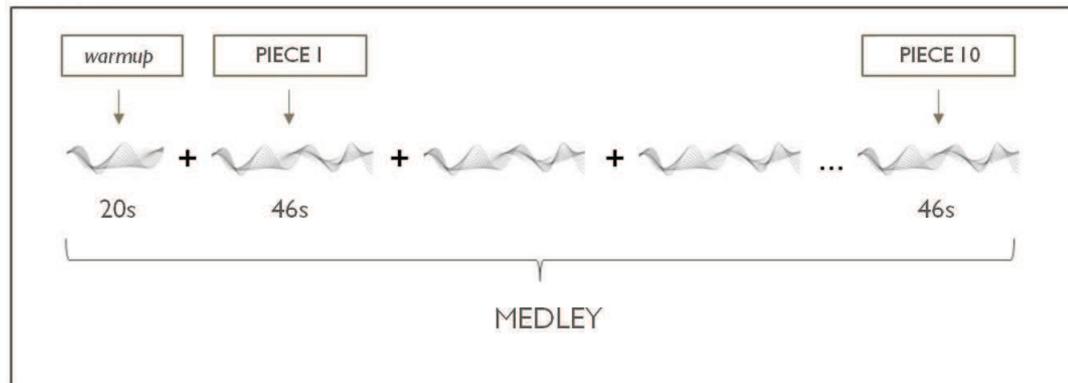


Figure 1: The medley was formed by the joining of 10 pieces of musical pieces (lasting 46s each) joined by a fade-in and fade-out of 1s totaling 8 minutes of music (considering the initial 20s warmup).

FELT EMOTION

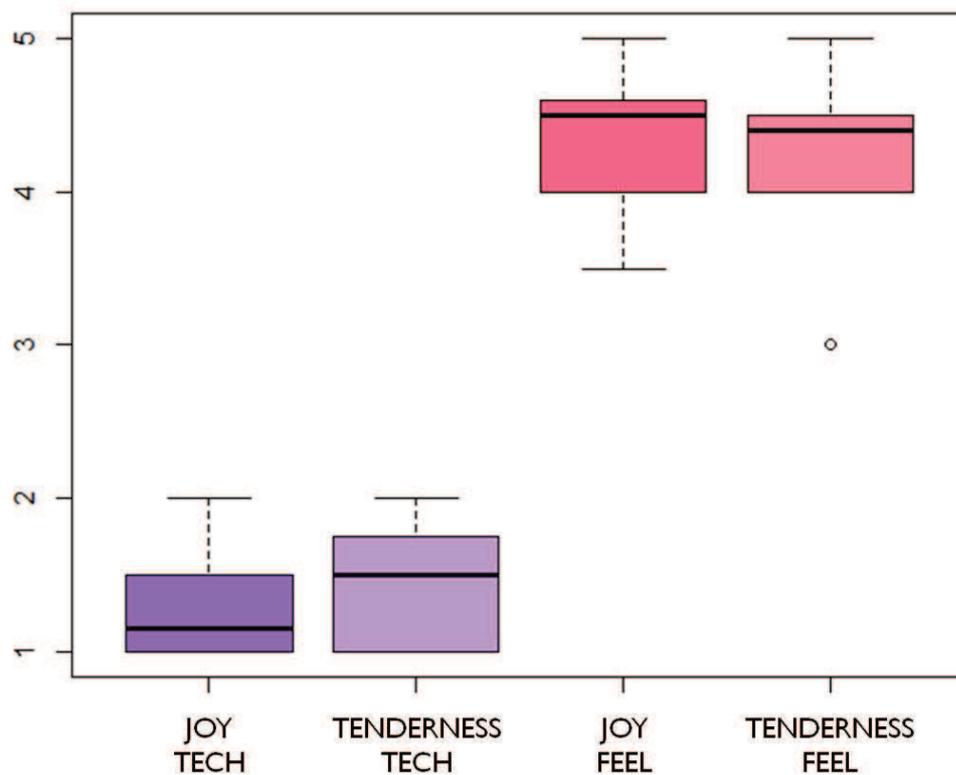


Figure 2: Intensity of felt emotion from a scale of 1 to 5 for the six participants. Each bar summarizes 24 values (4 sessions per participant and by category / task). Participants answered the following question immediately after each sequence: "How intensely did you feel the emotion?". Responses indicate that the analytical task (TECH) and the feeling task

(FEEL) were successful for both emotions. Analytical task (joy): 1.34 ± 0.4 , analytical task (tenderness): 1.42 ± 0.4 , feel (joy) = 4.35 ± 0.5 , feel (tenderness) = 4.27 ± 0.43 [mean \pm SD].

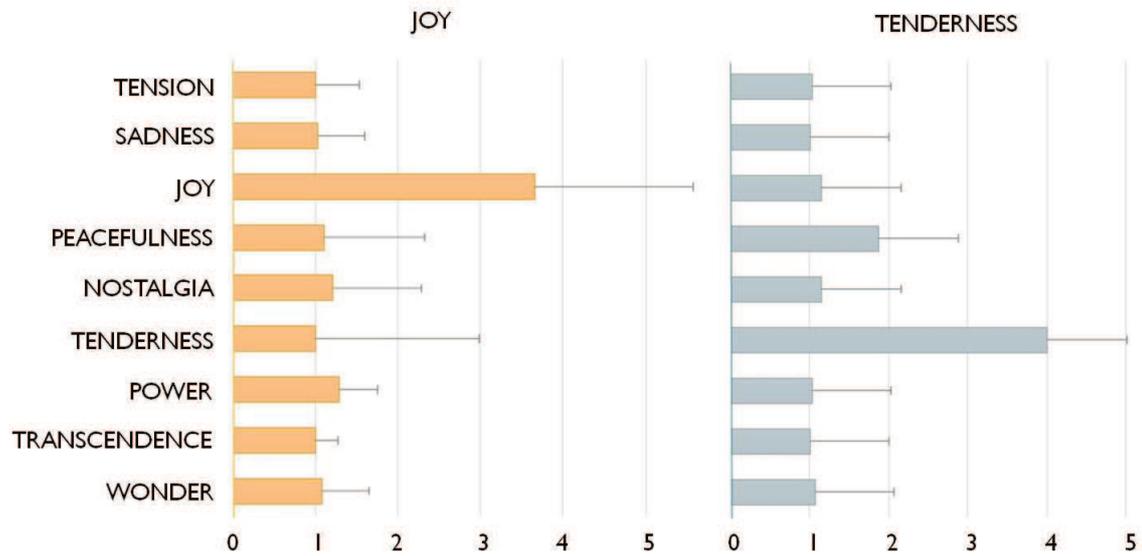


Figure 3: Scores of the GEMS-9 scale describing different dimensions of felt emotions. The bars show median and standard deviation of 6 participants over the average of 20 songs per category. The results show that the chosen songs present a very characteristic profile representative of the target categories of tenderness and joy.

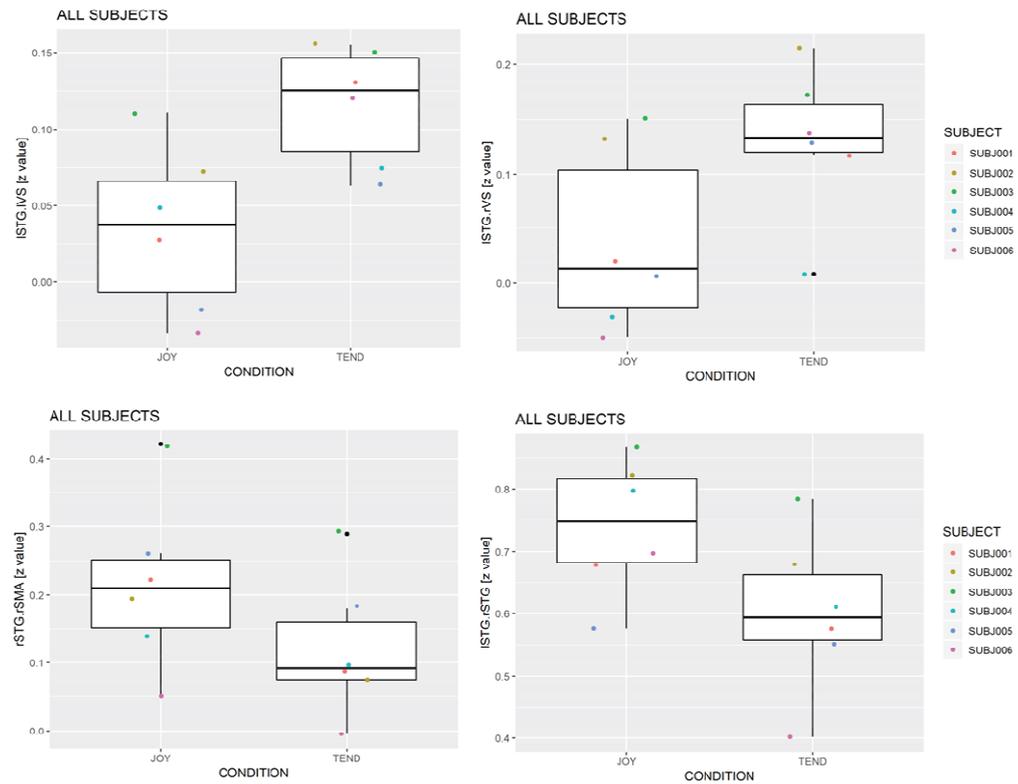
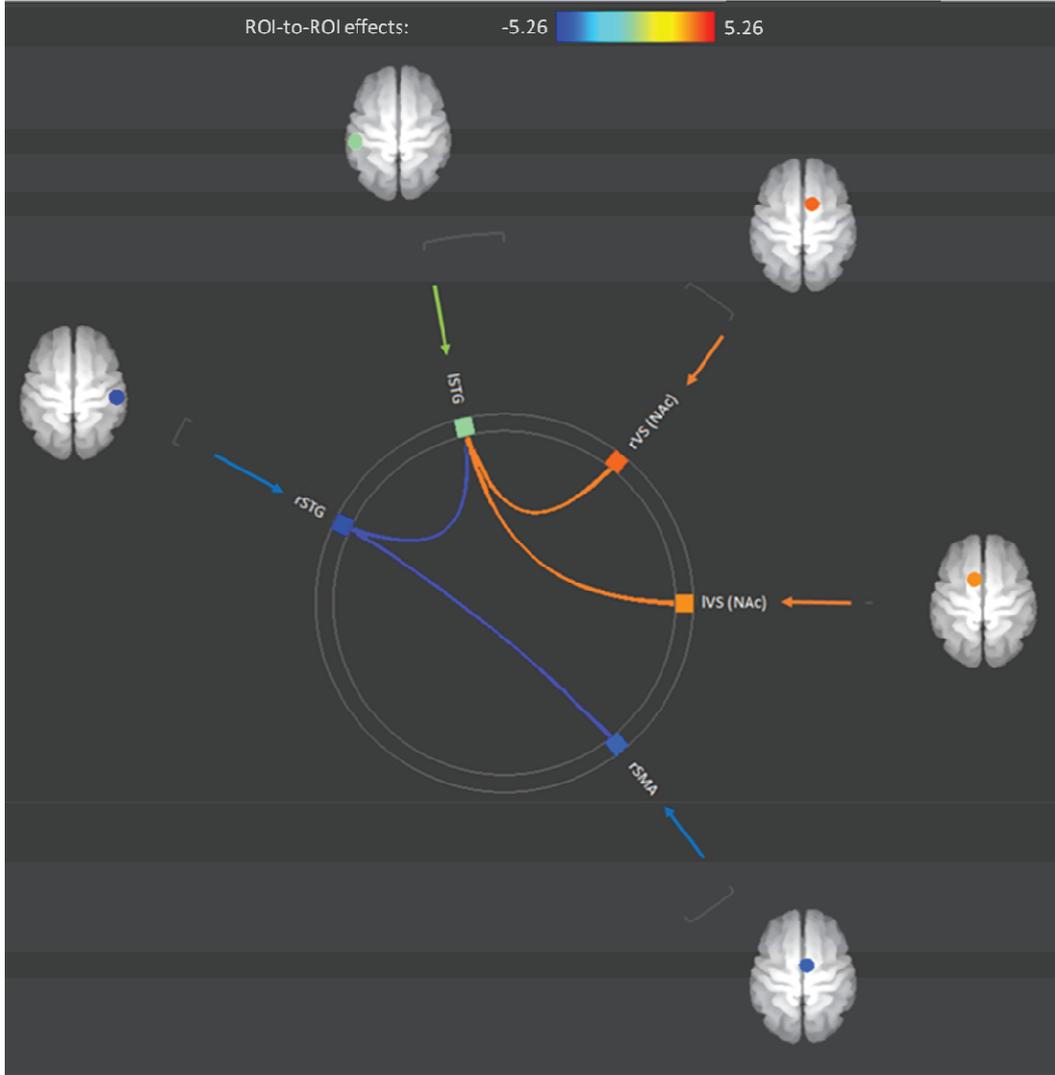


Figure 4: Functional connectivity for Tenderness (TEND) versus Joy (JOY) while feeling the emotion. Above: A greater connectivity was observed between left superior temporal gyrus (STG) and bilateral ventral striatum (VS) ($t[5] = 4.39$, $p(\text{unc}) = 0.007$, $p(\text{FDR}) = 0.03$ [left VS]; $t[5] = 3.79$, $p(\text{unc}) = 0.013$, $p(\text{FDR}) = 0.03$ [right VS]) for tenderness in comparison to joy. A greater connectivity was observed between right STG and right supplementary motor area (SMA) ($t[5] = -5.26$, $p(\text{unc}) = 0.003$, $p(\text{FDR}) = 0.019$), and right and left STG ($t[5] = -3.62$, $p(\text{unc}) = 0.015$, $p(\text{FDR}) = 0.046$) for joy in comparison to tenderness. Below: boxplots with z connectivity values for each participant.

REFERENCES

- ALEXANDER, J. S. et al. Right Dorsolateral Prefrontal Cortical Activity and Behavioral Inhibition. **Psychological Science**, v. 20, n. 12, p. 1500–1506, 2009.
- ALLMAN, J.; HAKEEM, A.; WATSON, K. Two phylogenetic specializations in the human brain. **Neuroscientist**, v. 8, p. 335–346, 2002.
- ALLURI, V. et al. From vivaldi to beatles and back: Predicting lateralized brain responses to music. **NeuroImage**, v. 83, p. 627–636, 2013.
- ALLURI, V. et al. Musical expertise modulates functional connectivity of limbic regions during continuous music listening. **Psychomusicology: Music, Mind, and Brain**, v. 25, n. 4, p. 443–454, 2015.
- ALLURI, V. et al. Connectivity patterns during music listening: Evidence for action-based processing in musicians. **Human Brain Mapping**, v. 38, n. 6, p. 2955–2970, 2017.
- ALLURI, V.; TOIVIAINEN, P. Exploring Perceptual and Acoustical Correlates of Polyphonic Timbre. **Music Perception**, v. 27, n. 3, p. 223–242, 2010.
- ANDARI, E. et al. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 9, p. 4389–94, mar. 2010.
- ANSHEL, A.; KIPPER, D. A. The influence of group singing on trust and cooperation. **Journal of Music Therapy**, v. 25, n. 3, p. 145–155, 1988.
- ARON, A. R.; ROBBINS, T. W.; POLDRACK, R. A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 8, n. 4, p. 170–177, 2004.
- AVENANTI, A.; SIRIGU, A.; AGLIOTI, S. M. Racial bias reduces empathic sensorimotor resonance with other-race pain. **Current biology : CB**, v. 20, n. 11, p. 1018–22, 8 jun. 2010.
- BALTEȘ, F. R.; MIU, A. C. Emotions during live music performance: Links with individual differences in empathy, visual imagery, and mood. **Psychomusicology: Music, Mind, and Brain**, v. 24, n. 1, p. 58–65, 2014.
- BASILIO, R. et al. FRIEND Engine Framework: a real time neurofeedback client-server system for neuroimaging studies. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 9, n. January, p. 1–10, 2015.
- BAUMANN, S.; PETKOV, C. I.; GRIFFITHS, T. D. A unified framework for the organization of the primate auditory cortex. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 7, n. April, 2013.
- BAUMGARTNER, T. et al. The emotional power of music : How music enhances the feeling of affective pictures. v. 5, 2006.

- BAXTER, M. G.; CHIBA, A. A. Cognitive functions of the basal forebrain. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 9, n. 2, p. 178–183, 1999.
- BEN-YAKOV, A. et al. NeuroImage Loss of reliable temporal structure in event-related averaging of naturalistic stimuli. **NeuroImage**, v. 63, n. 1, p. 501–506, 2012.
- BENGTSSON, S. L. et al. Listening to rhythms activates motor and premotor cortices. **Cortex**, v. 45, n. 1, p. 62–71, 2009.
- BHATTACHARYA, J.; PETSCHKE, H. Universality in the brain while listening to music. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 268, n. 1484, p. 2423–2433, 2001.
- BISCHL, B. et al. mlr: machine learning in R. **The Journal of Machine Learning Research**, v. 17, n. 1, p. 5938–5942, 2016.
- BISHOP, M.; ELDER, S.; HEATH, R. Intracranial self-stimulation in man. **Science (New York, N.Y.)**, v. 140, p. 394–6, abr. 1963.
- BLOOD, A. J.; ZATORRE, R. J. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 20, p. 11818–11823, 2001.
- BLOOD, A.; ZATORRE, R.; EVANS, A. Intensely pleasant emotional responses to music correlate with CBF modulation in paralimbic and other subcortical brain regions. **Physiological Psychology**, v. 8, n. 4, p. 126–9, 1999.
- BODURKA, J. et al. Mapping the MRI voxel volume in which thermal noise matches physiological noise--implications for fMRI. **NeuroImage**, v. 34, n. 2, p. 542–9, jan. 2007.
- BOGERT, B. et al. Neuropsychologia Hidden sources of joy , fear , and sadness : Explicit versus implicit neural processing of musical emotions. **Neuropsychologia**, v. 89, p. 393–402, 2016.
- BRATTICO, E. et al. A functional MRI study of happy and sad emotions in music with and without lyrics. **Frontiers in Psychology**, v. 2, n. DEC, p. 1–16, 2011.
- BRATTICO, E. et al. It's Sad but I Like It: The Neural Dissociation Between Musical Emotions and Liking in Experts and Laypersons. **Frontiers in Human Neuroscience**, 2016.
- BRETT, M.; GRAHN, J. A. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 19, n. 5, p. 893–906, 2007.
- BRIERLEY, B.; SHAW, P.; DAVID, A. S. The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. **Brain Research Reviews**, v. 39, n. 1, p. 84–105, 2002.
- BROWN, S.; MARTINEZ, C. A. M. J.; PARSONS, L. M. Neuroreport 2004 Brown. v. 15, n.

13, p. 1–5, 2004.

BROWNE, M. W. Cross-validation methods. **Journal of Mathematical Psychology**, 2000.

CALDER, A. J.; LAWRENCE, A. D.; YOUNG, A. W. Calder 01 fear disgust. v. 2, n. May, p. 352–363, 2001.

CALVERT, G. A.; THESEN, T. Multisensory integration: Methodological approaches and emerging principles in the human brain. **Journal of Physiology Paris**, 2004.

CARIA, A. et al. Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. **NeuroImage**, v. 35, n. 3, p. 1238–46, 15 abr. 2007.

CHAPIN, H. et al. Dynamic emotional and neural responses to music depend on performance expression and listener experience. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, p. 5, 2010a.

CHAPIN, H. et al. Dynamic emotional and neural responses to music depend on performance expression and listener experience. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, 2010b.

CHEN, J. L.; PENHUNE, V. B.; ZATORRE, R. J. Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. **Cerebral Cortex**, 2008.

CIRELLI, L. K.; EINARSON, K. M.; TRAINOR, L. J. Interpersonal synchrony increases prosocial behavior in infants. **Developmental Science**, v. 17, n. 6, p. 1003–1011, 2014.

COLLOBERT, R.; KAVUKCUOGLU, K.; FARABET, C. Torch7: A matlab-like environment for machine learning. **BigLearn, NIPS Workshop**, p. 1–6, 2011.

CONG, F. et al. Linking brain responses to naturalistic music through analysis of ongoing EEG and stimulus features. **IEEE Transactions on Multimedia**, v. 15, n. 5, p. 1060–1069, 2013.

COST, S.; SALZBERG, S. A Weighted Nearest Algorithm with Symbolic Features. **Machine Learning**, v. 10, p. 57–78, 1993.

COSTAFREDA, S. G. et al. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. **Brain Research Reviews**, v. 58, n. 1, p. 57–70, 2008.

ÇUKUR, T. et al. Attention during natural vision warps semantic representation across the human brain. **Nature Publishing Group**, v. 16, n. 6, p. 763–770, 2013.

DALLOS, P.; LIBERMAN, M. C. The active cochlea. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, 1992.

DASKALAKIS, Z. J. et al. Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: A TMS-EEG study. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 12, p. 2860–2869, 2008.

DEBETTENCOURT, M. T. et al. Closed-loop training of attention with real-time brain imaging. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 3, p. 470–475, 2015.

- DECETY, J.; JACKSON, P. L. The functional architecture of human empathy. **Behavioral and cognitive neuroscience reviews**, v. 3, n. 2, p. 71–100, jun. 2004.
- DOLAN, R. J. Emotion, Cognition, and Behavior. **Science**, v. 298, n. 5596, p. 1191–1194, 2002.
- ECONOMO, C. VON; HORN, L. Uber Windungsrelief, Masse und Rindenarchitektonik der Supratemporalflache, ihre individuellen und ihren Seitunterschiede. **Z. Neurol. Psychiatrie**, 1930.
- EEROLA, T.; FRIBERG, A.; BRESIN, R. Emotional expression in music: Contribution, linearity, and additivity of primary musical cues. **Frontiers in Psychology**, v. 4, n. JUL, p. 1–12, 2013.
- EFRON, B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. In: **Breakthroughs in statistics**. [s.l.] Springer, 1992. p. 569–593.
- ESLINGER, P. Neurological and Neuropsychological Bases of Empathy. **European Neurology**, v. 39, p. 193–199, 1998.
- FAN, Y. et al. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 35, n. 3, p. 903–11, jan. 2011.
- FEHR, E.; FISCHBACHER, U. Social norms and human cooperation. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 8, n. 4, 2004.
- FISHER, A. J.; MEDAGLIA, J. D.; JERONIMUS, B. F. Lack of group-to-individual generalizability is a threat to human subjects research. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 27, p. E6106–E6115, 2018.
- FISHMAN, Y.; VOLKOV, I. Consonance and dissonance of musical chords: neural correlates in auditory cortex of monkeys and humans. **Journal of Neurophysiology**, v. 86, p. 2761–2788, 2001.
- FITCH, W. T. The biology and evolution of music: A comparative perspective. **Cognition**, v. 100, n. 1, p. 173–215, 2006.
- FRISTON, K. et al. Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. **Neuroimage**, 1995.
- FRITZ, T. et al. Universal Recognition of Three Basic Emotions in Music. **Current Biology**, v. 19, n. 7, p. 573–576, 2009.
- FRÜHHOLZ, S.; TROST, W.; KOTZ, S. A. **The sound of emotions-Towards a unifying neural network perspective of affective sound processing** **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 2016.
- GARRISON, K. A. et al. Real-time fMRI links subjective experience with brain activity during focused attention. **NeuroImage**, v. 81, p. 110–118, 2013.

- GLOVER, G. H.; LI, T.; RESS, D. <Glover2000-Image-BasedRetrospectiveCorrectionOfNoise.pdf>. v. 167, n. March, p. 162–167, 2000.
- GOLLAND, Y. et al. Extrinsic and Intrinsic Systems in the Posterior Cortex of the Human Brain Revealed during Natural Sensory Stimulation. n. April, 2007.
- GOSELIN, N. et al. Emotional responses to unpleasant music correlates with damage to the parahippocampal cortex. **Brain**, v. 129, n. 10, p. 2585–2592, 2006.
- GRAHN, J. A.; BRETT, M. Grahn and Brett (2007) - Rhythm and Beat Perception in Motor Areas of the Brain. p. 1–14, 2007.
- GRAHN, J. A.; ROWE, J. B. Feeling the Beat: Premotor and Striatal Interactions in Musicians and Nonmusicians during Beat Perception. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 23, p. 7540–7548, 2009.
- GREEN, A. E. et al. Frontopolar cortex mediates abstract integration in analogy. v. 6, 2006.
- GREEN, S. et al. Guilt-selective functional disconnection of anterior temporal and subgenual cortices in major depressive disorder. [s.d.].
- GREEN, S. et al. Guilt-selective functional disconnection of anterior temporal and subgenual cortices in major depressive disorder. **Archives of general psychiatry**, v. 69, n. 10, p. 1014–21, out. 2012.
- GREWE, O. et al. How does music arouse “Chills”? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1060, n. 1, p. 446–449, 2005.
- GREWE, O.; KOPIEZ, R.; ALTENMÜLLER, E. Chills as an indicator of individual emotional peaks. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1169, p. 351–354, 2009.
- HART, P.; P. The condensed nearest neighbor rule (Corresp.). **IEEE Transactions on Information Theory**, v. 14, n. 3, p. 515–516, 1968.
- HASSON, U. et al. Improving the analysis, storage and sharing of neuroimaging data using relational databases and distributed computing. **NeuroImage**, v. 39, n. 2, p. 693–706, 15 jan. 2008.
- HASSON, U.; MALACH, R.; HEEGER, D. J. Reliability of cortical activity during natural stimulation. n. December, 2009.
- HEBART, M. N.; GÄRGEN, K.; HAYNES, J.-D. The Decoding Toolbox (TDT): a versatile software package for multivariate analyses of functional imaging data. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 8, n. March, 2015.
- HOEFLE, S. et al. Identifying musical pieces from fMRI data using encoding and decoding models. n. January, p. 1–13, 2018.
- HUMPHRIES, C.; LIEBENTHAL, E.; BINDER, J. R. Tonotopic organization of human

- auditory cortex. **NeuroImage**, v. 50, n. 3, p. 1202–1211, 2010.
- HURON, D. *Huron_music_evolution_2001*. p. 1–19, 2001.
- HUTH, A. G. et al. A Continuous Semantic Space Describes the Representation of Thousands of Object and Action Categories across the Human Brain. **Neuron**, v. 76, n. 6, p. 1210–1224, 2012.
- HUTH, A. G. et al. Natural speech reveals the semantic maps that tile human cerebral cortex. **Nature**, v. 532, n. 7600, p. 453–458, 2016.
- INSEL, T. R.; YOUNG, L. J. The neurobiology of attachment. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 2, n. 2, p. 129–36, fev. 2001.
- IRVIN, R. et al. Vasopressin in the septal area of the golden hamster controls scent marking and grooming. **Physiology & Behavior**, v. 48, n. 5, p. 693–699, nov. 1990.
- JANATA, P. The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. **Cerebral Cortex**, v. 19, n. 11, p. 2579–2594, 2009.
- JANATA, P.; TOMIC, S. T.; HABERMAN, J. M. Sensorimotor coupling in music and the psychology of the groove. **Journal of Experimental Psychology: General**, v. 141, n. 1, p. 54–75, 2012.
- JUSLIN, P. N. From everyday emotions to aesthetic emotions: Towards a unified theory of musical emotions. **Physics of Life Reviews**, v. 10, n. 3, p. 235–266, 2013.
- JUSLIN, P. N.; HARMAT, L.; EEROLA, T. What makes music emotionally significant? Exploring the underlying mechanisms. **Psychology of Music**, v. 42, n. 4, p. 599–623, 2014.
- KAAS, J. H. **Topographic maps are fundamental to sensory processing** *Brain Research Bulletin*, 1997.
- KANT, I. *Kritik der Urteilskraft (1790)*, ed. **HF Klemme. Hamburg: Meiner**, 2001.
- KARMONIK, C. et al. Music Listening Modulates Functional Connectivity and Information Flow in the Human Brain. **Brain Connectivity**, v. 6, n. 8, p. 632–641, 2016.
- KASPER, L. et al. The PhysIO toolbox for modeling physiological noise in fMRI data. **Journal of neuroscience methods**, v. 276, p. 56–72, 2017.
- KASSAM, K. S. et al. Identifying Emotions on the Basis of Neural Activation. **PloS one**, v. 8, n. 6, p. e66032, jan. 2013.
- KAY, K. N. et al. Identifying natural images from human brain activity. **Nature**, v. 452, n. 7185, p. 352–5, 20 mar. 2008.
- KAY, K. N.; GALLANT, J. L. I can see what you see. **Nature neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 245, mar. 2009.
- KING, D. A. Dlib-ml: A Machine Learning Toolkit. **Journal of Machine Learning**

Research, v. 10, p. 1755–1758, 2009.

KIRSCHNER, S.; TOMASELLO, M. Joint drumming: Social context facilitates synchronization in preschool children. **Journal of Experimental Child Psychology**, v. 102, n. 3, p. 299–314, 2009.

KIRSCHNER SEBASTIAN, S.; TOMASELLO, M. Joint music making promotes prosocial behavior in 4-year-old children. **Evolution and Human Behavior**, v. 31, n. 5, p. 354–364, 2010.

KNUTH, D. E. The art of computer programming, vol. 3: Searching and sorting. **Reading MA: Addison-Wisley**, 1973.

KNUTSON, B. et al. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 21, n. 16, p. RC159, 2001.

KOELSCH, S. Investigating emotion with music: neuroscientific approaches. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1060, p. 412–418, 2005.

KOELSCH, S. et al. Investigating Emotion With Music : An fMRI Study. v. 250, p. 239–250, 2006.

KOELSCH, S. et al. A cardiac signature of emotionality. **European Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 11, p. 3328–3338, 2007.

KOELSCH, S. et al. Effects of unexpected chords and of performer's expression on brain responses and electrodermal activity. **PLoS ONE**, 2008.

KOELSCH, S. A neuroscientific perspective on music therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1169, p. 374–384, 2009.

KOELSCH, S. Towards a neural basis of music-evoked emotions. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 14, n. 3, p. 131–137, 2010.

KOELSCH, S. Brain correlates of music-evoked emotions. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 170–180, 2014a.

KOELSCH, S. Brain correlates of music-evoked emotions. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 170–180, 2014b.

KOELSCH, S.; FRITZ, T.; SCHLAUG, G. Amygdala activity can be modulated by unexpected chord functions during music listening. **NeuroReport**, 2008.

KOELSCH, S.; SIEBEL, W. A. Towards a neural basis of music perception. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 9, n. 12, p. 578–584, 2005.

KOELSCH, S.; SKOURAS, S. Functional centrality of amygdala, striatum and hypothalamus in a “small-world” network underlying joy: An fMRI study with music. **Human Brain**

- Mapping**, v. 35, n. 7, p. 3485–3498, 2014.
- KOELSCH, S.; SKOURAS, S.; LOHMANN, G. The auditory cortex hosts network nodes influential for emotion processing: An fMRI study on music-evoked fear and joy. p. 1–22, 2018.
- KOHAVI, R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. **Proceedings of the 14th international joint conference on Artificial intelligence - Volume 2**, v. 2, n. 0, p. 1137–1143, 1995.
- KOKAL, I. et al. Synchronized drumming enhances activity in the caudate and facilitates prosocial commitment - If the rhythm comes easily. **PLoS ONE**, v. 6, n. 11, p. 1–12, 2011.
- KOSFELD, M. et al. Oxytocin increases trust in humans. **Nature**, v. 435, n. June, 2005.
- KOUSH, Y. et al. Learning Control Over Emotion Networks Through Connectivity-Based Neurofeedback. **Cerebral Cortex**, 2015.
- KOUTROUMBAS, K.; KALOUPSIDIS, N. Nearest neighbor pattern classification neural networks. p. 2911–2915, 2002.
- LANGERS, D. R. M.; VAN DIJK, P. Mapping the tonotopic organization in human auditory cortex with minimally salient acoustic stimulation. **Cerebral Cortex**, v. 22, n. 9, p. 2024–2038, 2012.
- LEAVER, A. M.; RAUSCHECKER, J. P. Cortical Representation of Natural Complex Sounds: Effects of Acoustic Features and Auditory Object Category. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 22, p. 7604–7612, 2010.
- LESCROART, M. D.; STANSBURY, D. E.; GALLANT, J. L. Fourier power, subjective distance, and object categories all provide plausible models of BOLD responses in scene-selective visual areas. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 9, n. November, 2015.
- LEVITA, L.; DALLEY, J. W.; ROBBINS, T. W. Nucleus accumbens dopamine and learned fear revisited: a review and some new findings. **Behavioural brain research**, v. 137, n. 1–2, p. 115–127, 2002.
- LIU, C. et al. Effect of Explicit Evaluation on Neural Connectivity Related to Listening to Unfamiliar Music. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, n. December, p. 1–13, 2017.
- LIU, X. et al. Common and distinct networks underlying reward valence and Neurosci Biobehav Rev Author Manuscript . Author manuscript; available in PMC 2012 July 12. . 2011 April ; 35(5): 1219–1236. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.12.012. processing stages: A meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 5, p. 1219–1236, 2011.
- LOVINK, G. Celebrating the Undiscipline of Cultural Studies. **Media International Australia (8/1/07-current)**, v. 27, n. 146, p. 6–11, 2013.

- LU, J. et al. The Brain Functional State of Music Creation: An fMRI Study of Composers. **Scientific Reports**, v. 5, n. July, 2015.
- LUCK, G. et al. Modelling the relationships between emotional responses to, and musical content of, music therapy improvisations. **Psychology of Music**, v. 36, n. 1, p. 25–45, 2008.
- LUO, C. et al. Musical training induces functional plasticity in perceptual and motor networks: insights from resting-state FMRI. **PLoS one**, v. 7, n. 5, p. e36568, 2012.
- LUO, C. et al. Long-term effects of musical training and functional plasticity in salience system. **Neural plasticity**, v. 2014, 2014.
- MANNELLA, F.; GURNEY, K.; BALDASSARRE, G. The nucleus accumbens as a nexus between values and goals in goal-directed behavior: a review and a new hypothesis. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 7, p. 135, 2013.
- MCNEILL, W. H. **Keeping together in time**. [s.l.] Harvard University Press, 1997.
- MEGA, M. et al. The Limbic System : Perspective extremes. **Journal of Neuropsychiatry**, v. 3, p. 315–330, 1997.
- MENG, X. et al. MLlib : Machine Learning in Apache Spark. **Journal of Machine Learning Research** 17, v. 17, p. 1–7, 2016.
- MENON, V.; LEVITIN, D. J. The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system. **NeuroImage**, v. 28, n. 1, p. 175–184, 2005.
- MERRIAM, A. P. **The anthropology of music**. [s.l.] Northwestern University Press, 1964.
- MITCHELL, T. M. et al. Predicting Associated of Nouns Vicente with Brain Activity the Meanings All use subject to JSTOR Terms and Conditions. v. 320, n. May, p. 1191–1195, 2008a.
- MITCHELL, T. M. et al. Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns. **Science (New York, N.Y.)**, v. 320, n. 5880, p. 1191–5, 30 maio 2008b.
- MITTERSCHIFFTHALER, M. T. et al. A functional MRI study of happy and sad affective states induced by classical music. **Human Brain Mapping**, v. 28, n. 11, p. 1150–1162, 2007.
- MIYAWAKI, Y. et al. Article Visual Image Reconstruction from Human Brain Activity using a Combination of Multiscale Local Image Decoders. **Neuron**, v. 60, n. 5, p. 915–929, 2008.
- MOEREL, M. M. L. **Encoding of natural sounds in the human brain**. [s.l.: s.n.].
- MOLL, J. et al. The neural basis of human moral cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, p. 799–809, 2005.
- MOLL, J. et al. Impairment of prosocial sentiments is associated with frontopolar and septal damage in frontotemporal dementia. **NeuroImage**, v. 54, n. 2, p. 1735–1742, ago. 2011.
- MOLL, J. et al. A Neural Signature of Affiliative Emotion in the Human Septohypothalamic

- Area. v. 32, n. 36, p. 12499–12505, 2012a.
- MOLL, J. et al. A neural signature of affiliative emotion in the human septohypothalamic area. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 32, n. 36, p. 12499–505, 5 set. 2012b.
- MOLL, J. et al. Voluntary enhancement of neural signatures of affiliative emotion using fMRI neurofeedback. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, 2014a.
- MOLL, J. et al. Voluntary Enhancement of Neural Signatures of Affiliative Emotion Using fMRI Neurofeedback Voluntary Enhancement of Neural Signatures of Affiliative Emotion Using fMRI Neurofeedback. n. May, 2014b.
- MOLL, J. et al. Voluntary enhancement of neural signatures of affiliative emotion using fMRI neurofeedback. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. 1–11, 2014c.
- MOREY, R. A et al. Neural systems for guilt from actions affecting self versus others. **NeuroImage**, v. 60, n. 1, p. 683–92, mar. 2012.
- NACHEV, P.; KENNARD, C.; HUSAIN, M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 11, p. 856–869, 2008.
- NASELARIS, T. et al. Bayesian reconstruction of natural images from human brain activity. **Neuron**, v. 63, n. 6, p. 902–15, 24 set. 2009.
- NASELARIS, T. et al. A voxel-wise encoding model for early visual areas decodes mental images of remembered scenes. **NeuroImage**, v. 105, p. 215–228, 2015.
- NELSON, E. E.; PANKSEPP, J. Brain Substrates of Infant–Mother Attachment: Contributions of Opioids, Oxytocin, and Norepinephrine. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 22, n. 3, p. 437–452, maio 1998.
- NISHIMOTO, S. et al. Report Reconstructing Visual Experiences from Brain Activity Evoked by Natural Movies. **Current Biology**, p. 1–6, 2011a.
- NISHIMOTO, S. et al. Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies. **Current Biology**, v. 21, n. 19, p. 1641–1646, 2011b.
- NORMAN-HAIGNERE, S.; KANWISHER, N. G.; MCDERMOTT, J. H. Distinct Cortical Pathways for Music and Speech Revealed by Hypothesis-Free Voxel Decomposition. **Neuron**, v. 88, n. 6, p. 1281–1296, 2015.
- OVERY, K.; MOLNAR-SZAKACS, I. Being Together in Time: Musical Experience and the Mirror Neuron System. **Music Perception**, v. 26, n. 5, p. 489–504, 2009.
- PANKSEPP, J. Behavior. Empathy and the laws of affect. **Science (New York, N.Y.)**, v. 334, n. 6061, p. 1358–9, 9 dez. 2011.
- PARK, M. et al. Personality traits modulate neural responses to emotions expressed in music.

Brain Research, v. 1523, p. 68–76, 2013.

PECENKA, N.; KELLER, P. E. The Relationship Between Auditory Imagery and Musical Synchronization Abilities in Musicians. **Escom**, n. Escom, p. 409–415, 2009.

PEDREGOSA, F.; WEISS, R.; BRUCHER, M. *Nscep*. v. 12, p. 2825–2830, 2011.

PEHRS, C. et al. How music alters a kiss: Superior temporal gyrus controls fusiform-amygdalar effective connectivity. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 9, n. 11, p. 1770–1778, 2014.

PERANI, D. et al. Functional specializations for music processing in the human newborn brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 10, p. 4758–4763, 2010.

PERETZ, I.; ZATORRE, R. J. Brain Organization for Music Processing. **Annual Review of Psychology**, v. 56, n. 1, p. 89–114, 2005.

PHAN, K. L. et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. **Neuroimage**, v. 16, n. 2, p. 331–348, 2002.

PHILLIPS-SILVER, J.; TRAINOR, L. J. Psychology: Feeling the beat: Movement influences infant rhythm perception. **Science**, 2005.

PHILLIPS, M. L. et al. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. **Biological psychiatry**, v. 54, n. 5, p. 504–14, 2003.

POEPEL, D.; HICKOK, G. Towards a functional neuroanatomy of speech perception. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 4, n. 4, p. 131–138, 2000.

PRICE, C.; THIERRY, G.; GRIFFITHS, T. Speech-specific auditory processing: Where is it? **Trends in Cognitive Sciences**, v. 9, n. 6, p. 271–276, 2005.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing** Vienna, Austria, 2018. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>

REYBROUCK, M.; EEROLA, T. Music and its inductive power: A psychobiological and evolutionary approach to musical emotions. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. MAR, 2017.

ROBBINS, T.; EVERITT, B. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation Trevor W Robbinsl. **Cognitive Neuroscience**, p. 228–236, 1996.

ROBIN, X. et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. **BMC Bioinformatics**, v. 12, p. 77, 2011.

ROBINS, D. L.; HUNYADI, E.; SCHULTZ, R. T. Superior temporal activation in response to dynamic audio-visual emotional cues. **Brain and Cognition**, 2009.

ROBLES, L.; RUGGERO, M. A. Mechanics of the Mammalian Cochlea. **Physiological Reviews**, 2001.

ROEDERER, J. G. The search for a survival value of music. **Music Perception: An**

- Interdisciplinary Journal**, v. 1, n. 3, p. 350–356, 1984.
- ROTA, G. et al. Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. **Human brain mapping**, v. 30, n. 5, p. 1605–14, maio 2009.
- ROUSSOPOULOS, N.; KELLEY, S.; VINCENT, F. Nearest neighbor queries. **ACM SIGMOD Record**, v. 24, n. 2, p. 71–79, 2005.
- RUSSELL, J. A. A circumplex model of affect. **Journal of Personality and Social Psychology**, 1980.
- SAARI, P. et al. Decoding Musical Training from Dynamic Processing of Musical Features in the Brain. **Scientific Reports**, n. December 2017, p. 1–12, 2018.
- SAENZ, M.; LANGERS, D. R. M. Tonotopic mapping of human auditory cortex. **Hearing Research**, v. 307, p. 42–52, 2014.
- SALGADO, S.; KAPLITT, M. G. The nucleus accumbens: A comprehensive review. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, v. 93, n. 2, p. 75–93, 2015.
- SALIMPOOR, V. N. et al. Interactions between the nucleus accumbens and auditory cortices predict music reward value. **Science**, v. 340, n. 6129, p. 216–219, 2013.
- SALIMPOOR, V. N. et al. Predictions and the brain : how musical sounds become rewarding. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 19, n. 2, p. 86–91, 2015.
- SALIMPOOR, V. N.; ZATORRE, R. J. Neural interactions that give rise to musical pleasure. **Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts**, v. 7, n. 1, p. 62–75, 2013.
- SANKARAN, N. et al. Decoding the dynamic representation of musical pitch from human brain activity. **Scientific Reports**, p. 1–9, 2018.
- SANTORO, R. et al. Encoding of Natural Sounds at Multiple Spectral and Temporal Resolutions in the Human Auditory Cortex Encoding of Natural Sounds at Multiple Spectral and Temporal Resolutions in the Human Auditory Cortex. n. January, 2014a.
- SANTORO, R. et al. Encoding of Natural Sounds at Multiple Spectral and Temporal Resolutions in the Human Auditory Cortex. **PLoS Computational Biology**, v. 10, n. 1, 2014b.
- SCHERER, K. R. Which Emotions Can be Induced by Music? What Are the Underlying Mechanisms? And How Can We Measure Them? **Journal of New Music Research**, v. 33, n. 3, p. 239–251, 2004.
- SCHROUFF, J. et al. PRoNTTo: Pattern recognition for neuroimaging toolbox. **Neuroinformatics**, v. 11, n. 3, p. 319–337, 2013.
- SCHUBOTZ, R. I.; FRIEDERICI, A. D.; YVES VON CRAMON, D. Time perception and

- motor timing: A common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. **NeuroImage**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2000.
- SEGHER, M. L.; PRICE, C. J. Visualising inter-subject variability in fMRI using threshold-weighted overlap maps. **Scientific Reports**, v. 6, n. February, p. 1–13, 2016.
- SILBERT, L. J. et al. Coupled neural systems underlie the production and comprehension of naturalistic narrative speech. 2014.
- SITARAM, R. et al. Real-time support vector classification and feedback of multiple emotional brain states. **NeuroImage**, v. 56, n. 2, p. 753–65, 15 maio 2011.
- SITARAM, R. et al. **Closed-loop brain training: The science of neurofeedback** **Nature Reviews Neuroscience**, 2017.
- STEINBEIS, N.; KOELSCH, S.; SLOBODA, J. A. The role of harmonic expectancy violations in musical emotions: Evidence from subjective, physiological, and neural responses. **Journal of Cognitive Neuroscience**, 2006.
- TAKAHASHI, H. et al. Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study. **NeuroImage**, v. 23, n. 3, p. 967–74, nov. 2004.
- TANAKA, S.; KIRINO, E. Dynamic Reconfiguration of the Supplementary Motor Area Network during Imagined Music Performance. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, n. December, 2017.
- THOMPSON, C. M.; SHURE, L. **Image Processing Toolbox: For Use with MATLAB;[user's Guide]**. [s.l.] MathWorks, 1995.
- TOIVIAINEN, P. et al. Capturing the musical brain with Lasso: Dynamic decoding of musical features from fMRI data. **NeuroImage**, v. 88, p. 170–180, 2014.
- TROST, W. et al. Mapping aesthetic musical emotions in the brain. **Cerebral Cortex**, v. 22, n. 12, p. 2769–2783, 2012.
- TZOURIO-MAZOYER, N. et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. **NeuroImage**, 2002.
- VAROQUAUX, G.; THIRION, B. How machine learning is shaping cognitive neuroimaging. **GigaScience**, v. 3, n. 1, p. 1–7, 2014.
- WALLIN, N. L.; MERKER, B.; BROWN, S. **The origins of music**. [s.l.] MIT press, 2001.
- WHITFIELD-GABRIELI, S.; NIETO-CASTANON, A. *Conn* : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. **Brain Connectivity**, v. 2, n. 3, p. 125–141, 2012.
- WIETHOFF, S. et al. Cerebral processing of emotional prosody-influence of acoustic

parameters and arousal. **NeuroImage**, 2008.

WILKINS, R. W. et al. Network science and the effects of music preference on functional Brain connectivity: From Beethoven to Eminem. **Scientific Reports**, v. 4, n. September, 2014.

WÖLLNER, C. Is empathy related to the perception of emotional expression in music? a multimodal time-series analysis. **Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts**, v. 6, n. 3, p. 214–223, 2012.

WORSLEY, K.; FRISTON, K. Analysis of fMRI time-series revisited—again. **Neuroimage**, 1995.

YETERIAN, E. H.; PANDYA, D. N. of the Superior Temporal Region in Rhesus Monkeys. **Journal of Comparative Neurology**, v. 402, n. May, p. 384–402, 1998.

ZAHN, R. et al. The neural basis of human social values: evidence from functional MRI. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 19, n. 2, p. 276–83, fev. 2009a.

ZAHN, R. et al. Subgenual cingulate activity reflects individual differences in empathic concern. **Neuroscience letters**, v. 457, n. 2, p. 107–10, 26 jun. 2009b.

ZATORRE, R. J.; BELIN, P.; PENHUNE, V. B. Structure and function of auditory cortex: Music and speech. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 6, n. 1, p. 37–46, 2002.

ZENTNER, M.; EEROLA, T. Rhythmic engagement with music in infancy. 2010.

ZENTNER, M.; GRANDJEAN, D.; SCHERER, K. R. Emotions Evoked by the Sound of Music: Characterization, Classification, and Measurement. **Emotion**, v. 8, n. 4, p. 494–521, 2008.

ZOTEV, V. et al. Self-regulation of amygdala activation using real-time FMRI neurofeedback. **PloS one**, v. 6, n. 9, p. e24522, jan. 2011.

TABLES

Table1. Functional Connectivity ROI-ROI results surviving FDR correction

<i>tenderness - joy (feel)</i>	Statistic	p-unc	p-FDR
<i>Seed STG (R)</i>	F (2) (4) = 25.61	0.0052	0.0367
	Intensity = 8.89		
	Size = 2		
STG (R) - SMA (R)	T(5) = - 5.26	0.0033	0.0197
STG (R) - STG (L)	T(5) = - 3.62	0.0152	0.0455
<hr/>			
<i>Seed STG (L)</i>	F (2) (4) = 8.05	0.0396	0.1387
	Intensity = 11.80		
	Size = 3		
STG (L) - VS (L)	T(5) = 4.39	0.0071	0.0303
STG (L) - VS (R)	T(5) = 3.79	0.0127	0.0303
STG (L) - STG (R)	T(5) = - 3.62		0.0303
<hr/>			
<i>tenderness - joy (feel - technical task)</i>	F (2) (4) = 23.12	0.0063	0.0444
<i>Seed STG (R)</i>	Intensity = 7.56		
	Size = 2		
STG (R) - SMA (L)	T(5) = - 3.98	0.0115	0.0435
STG (R) - SMA (R)	T(5) = - 3.67	0.0145	0.0435
<hr/>			
<i>tenderness - joy (feel - technical task)</i>	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.05</i>
<hr/>			
<i>tenderness - joy (technical task)</i>	<i>No surviving results</i>	<i>at 0.1</i>	
<hr/>			
<i>feel - technical task</i>			
<i>Seed SepHyp</i>	F (2) (4) = 5.60	0.0693	0.2468
	Intensity = 4.53		
	Size = 1		
SepHyp - STG (R)	T(5) = 4.53	0.0062	0.0372
<hr/>			
<i>Seed VS (L)</i>	F (2) (4) = 4.15	0.1058	0.2468
	Intensity = 4.76		
	Size = 1		
VS (L) - SMA (R)	T(5) = 4.76	0.005	0.3436
<hr/>			
<i>feel - technical task (tenderness) (one-sided corrected)</i>			
<i>Seed VS (R)</i>	F (2) (4) = 4.17	0.1051	0.1665
	Intensity = 6.93		
	Size = 1		
VS (R) - STG (L)	T (5) = 3.78	0.0064	0.038
VS (R) - SMA (R)	T (5) = 3.15	0.0127	0.038
<hr/>			
<i>feel - technical task (joy)</i>	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.05</i>
<hr/>			

SUPPLEMENTARY MATERIAL

SUPPLEMENTARY RESULTS

Functional Connectivity Additional Exploratory Analysis

This analysis included, in addition to the original analysis ROIs (STG, VS, SMA and SepHyp), also the amygdala, orbitofrontal Cortex (OFC), subgenual Cortex and hippocampus as additional regions. The results remained the same as the original analysis, with slightly different values of intensity and significance. The only additional finding found was increased connectivity between the left SMA and the subgenual cortex for analytical task compared to feeling the emotion during the joy condition.

Supplementary Table 1. Functional Connectivity ROI-ROI results including second set of a priori ROIs.

<i>tenderness - joy (feel)</i>	Statistic	p-unc	p-FDR
<i>Seed STG (R)</i>	F (2) (4) = 47.28	0.0016	0.0198
	Intensity = 5.40		
	Size = 1		
STG (R) - SMA (R)	T(5) = - 5.40	0.003	0.0325
STG (R) - STG (L) (<i>one sided negative</i>)	T(5) = -3.62	0.0076	0.0417
<i>Seed STG (L) (one sided positive)</i>	F (2) (4) = 8.05	0.0396	0.1387
	Intensity = 11.80		
	Size = 3		
STG (L) - VS (L)	T(5) = 4.39	0.0071	0.0303
STG (L) - VS (R)	T(5) = 3.79	0.0127	0.0303
<i>tenderness - joy (feel - technical task)</i>	F (2) (4) = 8.60	0.0356	0.2318
<i>Seed STG (R)</i>	Intensity = 7.56		
	Size = 2		
STG (R) - SMA (L)	T(5) = - 3.98	0.0058	0.0399
STG (R) - SMA (R)	T(5) = - 3.67	0.0072	0.0399
<i>tenderness - joy (feel - technical task)</i>	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.05</i>
<i>tenderness - joy (technical task)</i>	<i>No surviving results</i>		<i>at 0.4</i>
<i>feel - technical task (one-sided positive)</i>			
<i>Seed SepHyp</i>	F (2) (4) = 4.17	0.0693	0.2468
	Intensity = 4.53		
	Size = 1		
SepHyp - STG (R)	T(5) = 4.53	0.0031	0.0341
<i>Seed SMA (R)</i>	F (2) (4) = 0.20	0.8247	0.8247
	Intensity = 4.76		
	Size = 1		
VS (L) - SMA (R)	T(5) = 4.76	0.0025	0.0277
<i>feel - technical task (tenderness) (one-sided positive)</i>			
<i>Seed VS (R)</i>	F (2) (4) = 8.50	0.0363	0.2179
	Intensity = 7.28		
	Size = 2		
VS (R) - STG (L)	T (5) = 3.80	0.0063	0.0484
VS (R) - SMA (R)	T (5) = 3.48	0.0088	0.0484
<i>feel - technical task (joy)</i>			
<i>Seed SMA (L)</i>	F (2) (4) = 1.26	0.3771	0.4984
	Intensity = 7.07		
	Size = 1		
SMA (L) - Subgenual	T (5) = -7.07	0.0009	0.0096

Detailed information of medleys' composition

JOY_1	NAME	COMPOSER	LYRICS	GENRE	SUBGENRE	INSTRUMENTATION
warmup	Fugata	Astor Piazzolla	Instrumental	Tango	Modern Tango	Bandoneon, String
J1	Corrupião	Edu Lobo	Instrumental/Voice	Brazilian music	Baião	Percussion/Drums, bass, wind instruments, voice
J2	Bole-Bole	Jacob do Bandolim	Instrumental	Brazilian music	Choro	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments
J3	Mercy, Mercy, Mercy	Cannonball Adderley	Instrumental/Voice	Jazz	Hard Bop	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments,
J4	Das Wohltemperierte Clavier-Praeludium	Bach	Instrumental	Classical	Baroque	Piano
J5	Dramophone	Caravan Palace	Instrumental/Lyrics	Rock/Swing	Electro Swing	Electronic Beat, wind instruments, voice
J6	Cantaloupe Island	Herbie Hancock	Instrumental	Jazz	Modern Jazz	Percussion/Drums, piano, bass, wind instruments
J7	Pret a porter de tafeté	João Bosco	Instrumental	Brazilian Music	Samba	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments
J8	Brandenburg Concerto No5 BWV 1050 Dmajor	Bach	Instrumental	Classical	Baroque	Strings, harpsichord, wind instruments
J9	A Tapdancer's Dilema	Diablo Swing Orchestra	Instrumental	Rock/Swing	Experimental Rock	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments
J10	Passo Rasgado	Trio Curupira	Instrumental	Brazilian Music	Frevo	Percussion/Drums, piano, bass, wind instruments

JOY_2	NAME	COMPOSER	LYRICS	GENRE	SUBGENRE	INSTRUMENTATION
warmup	Take Five	Paul Desmond	Instrumental	Jazz		Percussion/Drums, piano, bass, wind instruments
J11	Santa Morena	Jacob do Bandolim	Instrumental	Brazilian Music	Choro	Guitars, Bandolim
J12	Zauberflöte: Papagena! Weibchen!	Mozart	Instrumental/Lyrics	Classical	Classical	Strings, wind instruments, voice
J13	Wolverine Blues	Thomas Finn New Orleans Ensemble	Instrumental	Blues/Swing	Swing	Percussion/Drums, piano, bass, wind instruments
J14	Andre De Sapato Novo	Altamiro Carrilho	Instrumental	Brazilian Music	Choro	Percussion/Drums, guitar, bass, wind instruments
J15	Freddie Freeloader	Miles Davis	Instrumental	Jazz	Jazz	Percussion/Drums, piano,
J16	Desvairada	Garoto	Instrumental	Brazilian Music	Choro Valsa	Piano, guitar
J17	Fuga y misterio	Astor Piazzolla	Instrumental	Tango	Modern Tango	Bandoneon, wind
J18	Daphne	Django Reinhardt	Instrumental	Swing	Swing	Guitar, Harmonica, wind instruments
J19	There is no Business Like Show Business	Irving Berlin	Instrumental/Lyrics	Jazz	Jazz	Percussion/Drums, piano, bass, voice
J20	Santa Tereza	Duo Foleritmia	Instrumental	Brazilian Music	Xaxado/Partido	Percussion/Drums,

TENDERNESS_1	NAME	COMPOSER	LYRICS	GENRE	SUBGENRE	INSTRUMENTATION
warmup	Sleeping in the field	Relaxmydog	Instrumental	Classical	Baroque	Piano
T1	The New World, Sym,	Dvorak	Instrumental	Classical	Romantic	Strings, wind intruments
T2	Porto	Renato Braz	Instrumental/Voice	Brazilian Music	MPB	Guitar, voice, nature sounds, percussion
T3	Consolation No. 3	Liszt	Instrumental	Classical	Romantic	Piano
T4	Violin Concerto No1	Bruch	Instrumental	Classical	Romantic	Strings
T5	Sonata for Cello and Piano Gminor, Op.19-3	Rachmaninoff	Instrumental	Classical	Romantic	Piano, strings
T6	Sueños y mentiras	Caminho	Instrumental	Latin Music	Instrumental Latin	Guitar, bass, percussion
T7	Fruta Boa	Milton Nascimento	Instrumental	Brazilian Music	MPB	Piano
T8	Concerto Per Violino	Music Therapy	Instrumental	Classical	Classical	Strings
T9	Sonata in A Minor for Arpeggione and Piano D	Schubert	Instrumental	Classical	Romantic	Piano
T10	Ballade No. 4 Op. 52	Chopin	Instrumental	Classical	Romantic	Piano, strings

TENDERNESS_2	NAME	COMPOSER	LYRICS	GENRE	SUBGENRE	INSTRUMENTATION
<i>warmup</i>	Prelude No1 E Minor	Villa-Lobos	Instrumental	Brazilian Music	Classical Brazilian	Guitar
T11	Blame it on my youth	Brad Mehldau	Instrumental	Jazz	Piano jazz	Piano
T12	Largo from Concerto for Oboe, Strings , Basso Continuo in D	Antonio Vivaldi	Instrumental	Classical	Baroque	Strings, harpsichord, wind instruments
T13	Romance Op. 37	Jean-Pierre Rampal, Marielle Nordmann	Instrumental	Classical	Romantic classical	Harps, piano, wind instruments
T14	Meditation from Thais	Jules Massenet	Instrumental	Classical	Classical	Harps, strings
T15	Albert's Home	Chet Baker	Instrumental	Jazz	Lounge Jazz	Percussion, piano, bass, wind instruments
T16	Las 4 Estaciones Portenas IV Invierno Porteno	Astor Piazzolla	Instrumental	Tango	Classical tango	Piano, strings
T17	Dolly Op.56-1Berceuse	Fauré	Instrumental	Classical	Romantic classical	Piano, strings
T18	Pavane Pour Une Infante	Ravel	Instrumental	Classical	Impressionism	Piano
T19	Palhaço	Egberto Gismonti	Instrumental	Brazilian Music	Classical Brazilian	Guitar
T20	La Fille Aux Cheveux	Debussy	Instrumental	Classical	Impressionism	Piano

**ANEXO 5. OUTROS ARTIGOS NA ÁREA DE NEUROCIÊNCIA
COMPUTACIONAL**

Voluntary Enhancement of Neural Signatures of Affiliative Emotion Using fMRI Neurofeedback

Jorge Moll^{1*}, Julie H. Weingartner¹, Patricia Bado^{1,2}, Rodrigo Basilio¹, João R. Sato^{1,3}, Bruno R. Melo¹, Ivanei E. Bramati¹, Ricardo de Oliveira-Souza^{1,4}, Roland Zahn^{1,5}

1 Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit and Neuroinformatics Workgroup, D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil, **2** Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **3** Center for Mathematics, Computation, and Cognition, Universidade Federal do ABC, Santo André, Brazil, **4** Gaffrée e Guinle University Hospital, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **5** Centre for Affective Disorders, Institute of Psychiatry, King's College, London, United Kingdom



Abstract

In Ridley Scott's film "Blade Runner", empathy-detection devices are employed to measure affiliative emotions. Despite recent neurocomputational advances, it is unknown whether brain signatures of affiliative emotions, such as tenderness/affection, can be decoded and voluntarily modulated. Here, we employed multivariate voxel pattern analysis and real-time fMRI to address this question. We found that participants were able to use visual feedback based on decoded fMRI patterns as a neurofeedback signal to increase brain activation characteristic of tenderness/affection relative to pride, an equally complex control emotion. Such improvement was not observed in a control group performing the same fMRI task without neurofeedback. Furthermore, the neurofeedback-driven enhancement of tenderness/affection-related distributed patterns was associated with local fMRI responses in the septohypothalamic area and frontopolar cortex, regions previously implicated in affiliative emotion. This demonstrates that humans can voluntarily enhance brain signatures of tenderness/affection, unlocking new possibilities for promoting prosocial emotions and countering antisocial behavior.

Citation: Moll J, Weingartner JH, Bado P, Basilio R, Sato JR, et al. (2014) Voluntary Enhancement of Neural Signatures of Affiliative Emotion Using fMRI Neurofeedback. PLOS ONE 9(5): e97343. doi:10.1371/journal.pone.0097343

Editor: Michelle Hampson, Yale University, United States of America

Received: December 18, 2013; **Accepted:** April 18, 2014; **Published:** May 21, 2014

Copyright: © 2014 Moll et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data availability: To request datasets and related information, please go to: <http://www.idor.org/neuroinformatics/friend>.

Funding: This research was supported by FAPERJ Sediadas and INNT grants, CAPES, CNPq and by intramural grants from IDOR; R.Z. was supported by an MRC clinician scientist award (G0902304). J.R.S. was supported by FAPESP (grant number 2013/10498-6), Brazil. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jorge.moll@idor.org

Introduction

In "Do Androids Dream of Electric Sheep?", Philip Dick's 1968 novel and later in Ridley Scott's film "Blade Runner", societal cohesion depended on the "empathy box" – an affiliative emotion-enhancing neurofeedback device. Although prospects of such a device remain in the realm of science fiction, recent advances in neuroscience and computer science have opened a window towards this possibility. Using neurofeedback approaches, individuals can gain access to their own brain activity and modulate it voluntarily. Affiliative emotion, including tenderness or affection, is underpinned by fronto-subcortical networks [1,2]. Showing that these networks can be voluntarily modulated through neurofeedback would therefore provide a key step towards the realization of affiliative emotion enhancement. This would enable the development of novel interventions to enhance healthy psychological states and possibly to tackle antisocial and other maladaptive behaviors, which are often resistant to psychological, pharmacological and societal approaches [3–5].

Affiliative emotions (e.g., guilt, compassion, and tenderness/affection) depend on a frontopolar-septohypothalamic network [6–9] that is selectively engaged by affiliative compared with non-affiliative emotions such as anger/indignation, or disgust. Affiliative emotions are a key ingredient for moral behavior and empathy [10,11], and were shown to activate the septohypothalamic area and the frontopolar cortex irrespective of positive or

negative emotional valence [2]. Recent studies have demonstrated that functional MRI neurofeedback enables voluntary control of brain activation related to basic positive and negative emotions [12,13]. Complex affiliative emotions, however, depend on more distributed activity in cortico-subcortical networks [11,14]. It therefore remains unknown, whether individuals are able to use neurofeedback to modulate distributed neural networks underpinning such emotions.

Here, we used support vector machine-based (SVM) [15] brain decoding to provide multivariate real-time neurofeedback, implemented in a machine learning functional MRI analysis tool specifically designed for this purpose (see Methods). Participants were instructed to elicit specific autobiographical episodes evocative of strong positive emotions whilst undergoing functional MRI. In the affiliative condition they recalled life episodes associated with warm, tender/affectionate feelings involving friends or family [16]. In the pride control condition they recalled memories associated with pride related to own achievements, a complex positive social emotion involving the enhancement of one's social status [17]. Participants were randomized into a neurofeedback and a non-neurofeedback group to control for neural changes related to repeated recall of emotional memories. The neurofeedback group received feedback through visual displays of rings whose degree of distortion reflected how characteristic their brain activation patterns were of tenderness

29 **DIAGNOSING AND MANAGING NON-COGNITIVE SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE: AN AUDIT OF ASSESSING CLINICIAN'S ADHERENCE TO NICE GUIDANCE (CG35)**

Victoria Osman-Hicks*, Mohammed Passa, Ana Miorelli, Anne-Mary Abe.

10.1136/jnnp-2017-BNPA.53

Objective This Audit is a University of Southampton BMedSci medical student project in Liaison Psychiatry, in collaboration with the Parkinson's team at University Hospitals Southampton.

Aim The aim of the project is to firstly systematically review the latest evidence for assessment and management of non-cognitive symptoms in Parkinson's disease (PD). The second aim is to audit clinician's adherence to assessment, diagnosis and management of non-cognitive symptoms using an established database of consecutive patients seen in the Wessex Neurological Centre, University Hospitals Southampton. This will enable us to establish our current practice and to implement any necessary action plans as required.

Thirdly, we compared clinician's self-rated confidence in assessing motor symptoms against clinician adherence.

Method 1. We systematically review the evidence based interventions for assessment and management of non-cognitive symptoms in Parkinson's.

2. We used an established database of 200 consecutive patients with Parkinson's disease under the care of University Hospitals Southampton Parkinson's team in the last 2 years to identify patients for this audit.

3. We audited adherence to NICE Guidance CG35 through reviewing individual patient records, identified using the database.

4. The audit tool was piloted on 10 case notes and then the finalised tool and audit method was established.

5. We audited the last 2 patient reviews by the Parkinson's team from the individual patient notes using an audit tool assessing 22 non-cognitive symptoms in Parkinson's.

6. We also asked clinicians to complete a brief questionnaire to rate, their confidence in assessing non-motor symptoms in PD in line with NICE guidance CG35, how difficult it is in practice and what are the barriers to assessing them.

7. Ethics Committee Approval was sought and given by the University of Southampton.

Results The results of the projects are not fully available. The results will be available by December 2016 and available for the full poster. Initial audit data suggests that experienced clinicians do not specifically use a tool or aide-memoire in practice to assess, diagnose and manage non-cognitive symptoms. Most patients do not have a documented comprehensive list of non-cognitive symptoms reviewed at every patient encounter. Systematic review of the evidence suggests non-motor symptoms are a major factor in determining overall disease burden in an individual. One survey reported that in particular the non-cognitive symptoms of balance problems, sleep disturbance, memory problems and dribbling were the most disabling symptoms. Sub-optimal treatment and management can lead to poorer quality of life.

Conclusion We aim to implement a collaborative audit action plan following the full results to enable more clinicians to easily assess, document, discuss and treat non-cognitive symptoms in Parkinson's with patients.

30 **BLAME REBALANCE fMRI FEEDBACK PROOF-OF-CONCEPT TRIAL IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**

R. Zahn*, J Weingartner, R Basilio, P Bado, P Mattos, Satø J de Oliveira-Souza R, LF Fontenelle, J Moll.

10.1136/jnnp-2017-BNPA.54

Objective Using fMRI, we have identified lower coupling between anterior temporal (AT) and subgenual cingulate (SC) cortex while patients with major depressive disorder (MDD) experience guilt. This neural signature was detected despite symptom remission which suggests its role in MDD vulnerability. This double-blind, controlled, randomised and pre-registered clinical trial aimed at determining whether patients with MDD are able to voluntarily modulate this neural signature. To this end we developed an fMRI neurofeedback software tool (FRIEND), which measures AT-SC coupling and displays its levels to patients during fMRI in real time.

Method Twenty-eight patients with remitted MDD were randomised to two groups each receiving one session of fMRI neurofeedback whilst retrieving guilt and indignation-related autobiographical memories. They were instructed to feel the emotion whilst trying to increase the level of a thermometer-like display on a screen. Active intervention group: The thermometer levels increased with increasing levels of AT-SC correlations in the guilt condition. Control intervention group: The thermometer levels decreased when correlation levels deviated from the previous baseline level in the guilt condition thus reinforcing stable correlations. Both groups also received feedback during the indignation condition reinforcing stable correlations.

Results We confirmed our predictions that patients in the active intervention group are indeed able to increase the level of their AT-SC correlation for guilt vs. indignation after training compared to before training and that this differed significantly from the control intervention group.

Conclusion This provides the proof-of-concept for a novel MDD treatment approach. Future studies need to probe its efficacy when applied repeatedly.

31 **EFFECT OF CNTNAP2 POLYMORPHISMS ON CEREBRAL RESPONSE TO HUMAN VOICE PERCEPTION AND HANDEDNESS: AN fMRI STUDY**

¹Michihiko Koeda*, ^{2,3}Atsushi Watanabe, ⁴Kumiko Tsuda ⁴Miwako Matsumoto, ⁵Yumiko Ikeda, ⁶Woochan Kim, ¹Amame Tateno, ^{2,3}Banyar Than Naing, ⁶Hiroyuki Karibe, ^{2,3}Takashi Shimada, ⁵Hidenori Suzuki, ⁴Masato Matsuura, ¹Yoshiro Okubo.

10.1136/jnnp-2017-BNPA.55

Objective Contactin-associated protein-like2 (CNTNAP2) is one of the risk markers in the pathogenesis of language impairment and thought disturbance, such as autism spectrum disorders and schizophrenia. Although recent neuroimaging studies have demonstrated that CNTNAP2 polymorphisms affect left-hemispheric function of language processing, no study has investigated the influence of these polymorphisms on right-hemispheric function involved in human voice perception, and handedness. We investigated whether CNTNAP2 polymorphisms (rs7794745 and rs2710102) affect voice-specific brain function and handedness.

Method One hundred and eight healthy Japanese volunteers (74 right-handed and 34 non-right-handed) had their brain function examined while they were passively listening to reverse sentences (rSEN), identifiable non-vocal sounds (SND), and sentences (SEN). The study protocol was approved by Ethics Committee.

Manuscript Number:

Title: Blame-rebalance fMRI neurofeedback in major depressive disorder

Article Type: Regular Article

Section/Category: Psychiatry

Corresponding Author: Dr. Roland Zahn,

Corresponding Author's Institution: Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London

First Author: Roland Zahn

Order of Authors: Roland Zahn; Julie H Weingartner; Rodrigo Basilio; Patricia Bado; Paulo Mattos; Joao R Sato; Ricardo de Oliveira-Souza; Leo F Fontenelle; Allan H Young; Jorge Moll

Abstract: Previously, using fMRI, we demonstrated lower connectivity between right anterior superior temporal (ATL) and anterior subgenual cingulate (SCC) regions while patients with major depressive disorder (MDD) experience guilt. This neural signature was detected despite symptomatic remission which suggested a putative role in vulnerability. This randomised controlled double-blind parallel group clinical trial investigated whether patients with MDD are able to voluntarily modulate this neural signature. To this end, we developed a fMRI neurofeedback software (FRIEND), which measures ATL-SCC coupling and displays its levels in real time. Twenty-eight patients with remitted MDD were randomised to two groups, each receiving one session of fMRI neurofeedback whilst retrieving guilt and indignation/anger-related autobiographical memories. They were instructed to feel the emotion whilst trying to increase the level of a thermometer-like display on a screen. Active intervention group: The thermometer levels increased with increasing levels of ATL-SCC correlations in the guilt condition. Control intervention group: The thermometer levels decreased when correlation levels deviated from the previous baseline level in the guilt condition, thus reinforcing stable correlations. Both groups also received feedback during the indignation condition reinforcing stable correlations. We confirmed our predictions that patients in the active intervention group were indeed able to increase levels of ATL-SCC correlations for guilt vs. indignation and their self-esteem after training compared to before training and that this differed significantly from the control intervention group. These data provide proof-of-concept for a novel treatment target for MDD patients and confirm the hypothesis that ATL-SCC connectivity plays a key role in self-worth.

Suggested Reviewers: David Linden

Maastricht University

LindenD@Cardiff.ac.uk

Leading expert on fMRI neurofeedback in depression

ANEXO 6. CURRÍCULO CIENTÍFICO

JULIE HELLEN WEINGARTNER

CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5877319354410892>

RESUMO

Doutoranda em Neurociências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) pelo Programa de Ciências Morfológicas, ICB/IDOR. Bolsista do CNPq. Graduada pela UFRJ em Ciências Biológicas: Biofísica (2014). Colabora nas linhas de pesquisa do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino desde 2011, sendo quatro anos como aluna de Iniciação Científica e quatro anos como aluna de Doutorado. Fez dois anos de Iniciação Científica no Laboratório de Neurofisiologia II da Biofísica (Bolsista CNPq). Coursou dois anos de Astronomia na UFRJ (2009-2011). Tem experiência na área de Neuroimagem, com ênfase em Neurociência Computacional, das Emoções de da Música. Trabalha com as linguagens de programação Matlab e R.

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2011 - 2014

Graduação em Biofísica.

Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil.

Título: Modulação de Estados Cerebrais Associados à Emoção Afiliativa em Humanos através de Neurofeedback por Ressonância Magnética Funcional.

Orientador: Jorge Neval Moll Neto.

2009 – 2011 (interrompida)

Graduação interrompida em 2011 em Astronomia.

Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil.

Ano de interrupção: 2011

2006 - 2008

Ensino Médio (2º grau).

Colégio Nossa Senhora de Sion, SION, Brasil.

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

2012 - 2012

V Latin American Postgraduate Prog. of Biophysics. (Carga horária: 20h).

Latin American Federation of Biophysical Societies, LAFEBES, Argentina.

2012 - 2012

Workshop de Redação e Publicação Científicas. (Carga horária: 40h).

Publicase Comunicação Científica, PUBLICASE, Brasil.

2012 - 2012

II Curso de Introdução ao MATLAB. (Carga horária: 40h).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2010 - 2010

Curso de JAVA e Orientação a Objetos. (Carga horária: 40h).

Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil.

2005 - 2007

Curso de Comunicación Oral y Escrita. (Carga horária: 332h).

Faculdade CCAA, Faculdade CCAA, Brasil.

2005 - 2007

Mastering English Course. (Carga horária: 228h).
Faculdade CCAA, Faculdade CCAA, Brasil.

2001 - 2005

Oral and Written Communication Course. (Carga horária: 513h).
Faculdade CCAA, Faculdade CCAA, Brasil.

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil.

Vínculo institucional

2015 - 2019

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Doutorado

2011 - 2015

Vínculo: Estágio, Enquadramento Funcional: Iniciação Científica. Estudo de Promoção de Sentimentos Afiliativos através de Neurofeedback por Ressonância Magnética.

2010 - 2011

Vínculo: Estágio, Enquadramento Funcional: Iniciação Científica. Estudo do primata Cebus apella em tarefas manuais sob diferentes condições sensoriais.

PRÊMIOS E TÍTULOS

2014

Graduada com Dignidade Acadêmica, Magna cum laude (CR acima de 9,0), UFRJ.

2012

Menção Honrosa, II Encontro de Ciências e Cognição.

2012

Melhor Trabalho do Centro de Ciências da Saúde, XXXIV Jornada Giulio Massarani de Iniciação Científica, Tecnológica, Artística e Cultural - UFRJ.

2011

Menção Honrosa. Prêmio Juarez Aranha Ricardo, SBNeC.

2011

Melhor Trabalho da sua Sessão, XXXIII Jornada Giulio Massarani de Iniciação Científica, Artística e Cultural da UFRJ.

2011

Menção Honrosa., II Semana da Graduação em Biofísica da UFRJ.

PRODUÇÕES

Artigos completos publicados em periódicos

★ MOLL, JORGE ; WEINGARTNER, JULIE H. ; BADO, PATRICIA ; BASILIO, RODRIGO ; SATO, JOÃO R. ; MELO, BRUNO R. ; BRAMATI, IVANEI E. ; DE OLIVEIRA-SOUZA, RICARDO ; ZAHN, ROLAND . Voluntary Enhancement of Neural Signatures of Affiliative Emotion Using fMRI Neurofeedback. Plos One **JCR**, v. 9, p. e97343, 2014.

Citações: **WEB OF SCIENCE** 5 | **SCOPUS** 9

Resumos publicados em periódicos

ZAHN, R., **WEINGARTNER, J.**, BASILIO, R., BADO, P., MATTOS, P., OLIVEIRA-SOUZA, S. J. DE, FONTENELLE, L.F., MOLL, J. (2017). 30 Blame rebalance fmri feedback proof-of-concept trial in major depressive disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(8), A25.2–A25. doi:10.1136/jnnp-2017-bnpa.54

Resumos expandidos publicados em anais de congressos

BADO, PATRICIA ; BASILIO, RODRIGO ; PAIVA, F.F. ; BRAMATI, IVANEI E. ; SATO, J.; **WEINGARTNER, JULIE H.** ; MOLL, JORGE . Endogenous modulation of affiliative emotion using real-time fMRI neurofeedback. In: Annual Meeting of International Neuroethics Society, 2011, Washington. *AJOB Neuroscience*, 2011. v. 3. p. 34-46.

Resumos publicados em anais de congressos

WEINGARTNER, J. H.; Bado, P. ; BASILIO, R. ; Paina, F. F. ; Bramati, I. E. ; FERREIRA, F. G. M. ; SATO, JOÃO R. ; ZAHN, ROLAND ; MOLL, JORGE . Promoção de Sentimentos de Empatia em Humanos Através de Neurofeedback por RMf. In: XXXIV Jornada Giulio Massarani de Iniciação Científica, Artística e Cultural UFRJ, 2012, Rio de Janeiro. Livro de Resumos, 2012. v. 1. p. 402-403.

WEINGARTNER, J. H.; BADO, PATRICIA ; BASILIO, RODRIGO ; Paina, F. F. ; Bramati, I. E. ; FERREIRA, F. G. M. ; ZAHN, ROLAND ; MOLL, JORGE . Endogenous Modulation of Affiliative Emotion Using Real-Time fMRI Neurofeedback. In: VI Simpósio Internacional de Neurociências: Percepção, 2012, Belo Horizonte. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2012. v. 22. p. 130-130.

WEINGARTNER, J. H.; Bittencourt-navarrete, R. E ; Nogueira-campos, A. A., ; Amancio, G. J. O. ; Franca, J. G. . Desempenho do Primata *Cebus apella* em uma Tarefa Manual sob Diferentes Condições Sensoriais. In: XXXIII Jornada Giulio Massarani de Iniciação Científica, Artística e Cultural UFRJ, 2011, Rio de Janeiro. Livro de Resumos da XXXIII Jornada Giulio Massarani de Iniciação Científica, Artística e Cultural UFRJ. v. 1. p. 187-187.

WEINGARTNER, J. H.; Bittencourt-navarrete, R. E ; Nogueira-campos, A. A., ; Amancio, G. J. O. ; Franca, J. G. . Performance of a Capuchin Monkey (*Cebus apella*) in a manual task executed in different sensory conditions. In: XXVII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental, 2011, Rio de Janeiro. XXVI Reunião Anual da FeSBE, 2011.

Apresentações de Trabalho

WEINGARTNER, J. H.; Bado, P. ; Basilio, R. ; Bramati, I. E. ; Sato, J. ; Zahn, R. ; Moll, J. . Endogenous Modulation of Affiliative Emotion Using Real-Time Fmri Neurofeedback. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

WEINGARTNER, J. H.; Bittencourt-navarrete, R. E ; Nogueira-campos, A. A., ; Amancio, G. J. O. ; Franca, J. G. . Performance of a Capuchin Monkey (*Cebus apella*) in a manual task executed in different sensory conditions. 2011. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Produção técnica

Entrevistas, mesas redondas, programas e comentários na mídia

WEINGARTNER, J. H.. Cuidar-se e ser Cuidado. 2017. (Programa de rádio ou TV/Mesa redonda).

EVENTOS

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. Albert Einstein Hospital International Symposium of well-being. 2017. (Simpósio).
- 2.IV International Symposium Frontiers in Neuroscience. 2017. (Simpósio).
3. IBRO - 9th World Congress International Brain Research Organization. VOLUNTARY ENHANCEMENT OF NEURAL SIGNATURES OF AFFILIATIVE EMOTION USING FMRI NEUROFEEDBACKVOLUNTARY ENHANCEMENT OF NEURAL SIGNATURES OF AFFILIATIVE EMOTION USING FMRI NEUROFEEDBACK. 2015. (Congresso).
4. III International Symposium Frontiers in Neuroscience. 2014. (Congresso).
5. World Congress on Brain Behavior and Emotions. Voluntary Enhancement of Neural Signatures of Affiliative Emotion Using fMRI Neurofeedback. 2013. (Congresso).
6. II Encontro Anual Ciências e Cognição.Endogenous Modulation of Affiliative Emotion Using Real-Time Fmri Neurofeedback. 2012. (Encontro).
7. III International Symposium Frontiers in Neuroscience. 2012. (Congresso).
8. II Latin American Federation Of Biophysical Societies (LaFeBS) Congress/ XXXVII Brazilian Biophysical Society Congress. Endogenous Modulation of Affiliative Emotion Using Real-Time fMRI Neurofeedback. 2012. (Congresso).
- 9.VI Simpósio de Neurociências da UFMG.Endogenous Modulation of Affiliative Emotion Using Real-Time fMRI Neurofeedback. 2012. (Simpósio).
10. XXXIV Jornada Giulio Massarini de Iniciação Científica, Tecnológica, Artística e Cultural da UFRJ DA.Promoção do Sentimento de Empatia em Humanos através de Neurofeedback por RMf. 2012. (Outra).
11. II Semana de Graduação em Biofísica. Performance of a Capuchin Monkey (*Cebus apella*) in a manual task executed in different sensory conditions. 2011. (Congresso).
12. XXVI Reunião Anual da FeSBE. Performance of a Capuchin Monkey (*Cebus apella*) in a manual task executed in different sensory conditions. 2011. (Congresso).
13. XXXIII Jornada Giulio Massarini de Iniciação Científica, Artística e Cultural. Performance of a Capuchin Monkey (*Cebus apella*) in a manual task executed in different sensory conditions. 2011. (Congresso).
14. XXXV Congresso Anual da Sociedade Brasileira de Neurociências es e Comportamento (SBNEC). Performance of a Capuchin Monkey (*Cebus apella*) in a manual task executed in different sensory conditions. 2011. (Congresso).
15. III Latin American Postgraduate Program of Biophysics Course. 2010. (Congresso).
16. International Astronomical Union (IAU) XXVII General Assembly. 2009. (Congresso).

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1. **WEINGARTNER, J. H.** IV Curso de Verão do PCM. 2019. (Organização)

ANEXO7. CURRÍCULO ARTÍSTICO/MUSICAL

Nome artístico: Julie Wein

Nome completo: Julie Hellen Weingartner

Registros: DRT: 28.145; OMB: 19.680

Site: www.juliewein.com

Canal do YouTube: youtube.com/c/JulieWein

FORMAÇÃO ARTÍSTICA

Estudou com Romildo Weingartner e Iura Ranevsky (Violoncelo BI-BIV: Escola de Música da UFRJ), Rafael Vernet (piano), Marcelo Caldi (acordeom), Amelia Rabello (Escola Portátil de Música) e Felipe Habib (canto), Bernardo Ramos (Prática de Conjunto da ProArte), Itiberê Zwarg (Oficinas de Música Universal), André Marques e Léa Freire (Oficina de Música de Curitiba) e Felipe Radicetti (Música para Teatro). Integrou diversos corais na infância e adolescência, como Curumim, Sion e Brasileirinho (Conservatório de MPB de Curitiba). No teatro teve como mentores o ator Luis Melo ("O Ator Criador", Casa de Arte e Cultura de Curitiba) e Clarisse Abujamra ("Corpo, voz e Pensamento", Teatro Lala Schneider). Estudou cinema com Luciano Coelho ("Roteiro para Cinema") e Tom Lisboa ("História do Cinema"). Técnica de Alexander com Gabriela Geluda (corpo e voz). Curso Livre "Consciência do Movimento" por Rocio Infante (Escola e Faculdade Angel Vianna).

ATUAÇÕES NA MÚSICA

Apresenta-se em espaços culturais e casas de show do Rio de Janeiro e Paraná, como Beco das Garrafas, TribOz, Centro Cultural Carioca, Casa do Choro (RJ); Casa Eve e Conservatório de MBP de Curitiba (PR).

Em 2016 esteve na Europa como cantora convidada do Festival Internacional Festina Lente onde se apresentou ao lado do guitarrista Marcelo Machado. Apresentou-se também em casas de show em Barcelona (Guzzo e Fizz). Participou dos arranjos de Mario da Silva a convite de Renato Piau no CD "Parte de Mim".

Sua música Poemas de Ti é trilha do curta documentário 'Pedacos de Ana', direção de Lu Grimaldi. Participou da Ocupação Ovárias, indicada ao Prêmio SHELL 2018. O clipe de sua música *Mar Demais* em parceria com Mariana Ferrão encerra o Documentário "Compositoras Paranaenses", lançado em 2019, direção de Clarissa Bruns.

Foi uma entre as três vencedoras do concurso Meu Aluvião, promovido por Delia Fischer.

Gravou uma participação especial no CD Nascimento das Canções ao lado dos músicos Yamandu Costa, Carlos Malta e Bárbara Barcellos, um projeto de Robertinho Silva e Alexandre Ito em homenagem a Milton Nascimento.

Está trabalhando atualmente na gravação de seu primeiro EP autoral sob produção musical de Victor Ribeiro.

APRESENTAÇÕES REALIZADAS

→ SHOWS

Data	Show	Local
07.2015	Julie Wein e Pedro Franco	TribOz (RJ)
09.2015	Julie Wein e Pedro Franco	TribOz (RJ)
10.2015	Julie Wein e Pedro Franco	Conservatório de MPB de Curitiba (PR)
10.2015	Julie Wein e Pedro Franco	Casa Eve (PR)
10.2015	Julie Wein e Pedro Franco	Beco das Garrafas (RJ)

11.2015	Julie Wein e Pedro Franco	Casa do Choro (RJ)
02.2016	Julie Wein e Gabriel Geszti	Beco das Garrafas (RJ)
03.2016	Julie Wein e Pedro Franco	TribOz (RJ)
03.2016	Julie Wein e Gabriel Geszti	TribOz (RJ)
04.2016	Julie Wein e Gabriel Geszti	Beco das Garrafas (RJ)
06.2016	Julie Wein e Gabriel Geszti	Casa do Choro (RJ)
07.2016	Julie Wein e Pedro Franco	Beco das Garrafas (RJ)
08.2016	Julie Wein e Pedro Franco	Beco das Garrafas (RJ)
09.2016	Julie Wein na Fizz's Brazilian Jam Session	Barcelona, Espanha (EUR)
09.2016	Julie Wein na Guzzo's Brazilian Jam Session	Barcelona, Espanha (EUR)
09.2016	Julie Wein & Marcelo Machado no Festival Internacional Festina Lente	Porto de Badalona, Espanha (EUR)
10.2016	Julie Wein e Gabriel Geszti	Espaço Botica (RJ)
11.2016	Julie Wein e Pedro Franco	TribOz (RJ)
03.2017	Tons da MPB, Julie Wein e Banda. Temporada durante o mês de março, às sextas.	Beco das Garrafas (RJ)
05.2017	Convidada especial do show de Carol Panesi e Manu Cavalaro	TribOz (RJ)
07.2017	Convidada especial do pianista Kiko Continentino	Casa da Música (RJ)
08.2017	Convidada especial do show Jazz'in Minas de Eduardo Braga	Lapa Café (RJ)
12.2017	Soraya Ravenle, Marina Chuva, Laura Becker, Julie Wein e Julia Bernat	Centro Cultural Laurinda Santos Lobo, Ocupação Ovárias (RJ)
12.2017	Julie Wein e Pedro Franco	Espaço MOVA (RJ)
04.2018	Convidada especial do Coletivo Imprevistos	Centro Coreográfico (RJ)
08.2018	Julie Wein e Victor Ribeiro	Solar do Cosme (RJ)
11.2018	Convidada Especial do FIIS para o Lançamento do Doc Pedacos de Ana	Poços de Caldas (MG)
11.2018	Convidada especial do Espetáculo Múltipla	Casa Quintal de Artes Cênicas (RJ)
12.2018	Julie Wein, pocket show solo (piano e voz)	Centro Cultural Laurinda Santos Lobo, Ocupação Ovárias (RJ)

→ **TEATRO E TEATRO MUSICAL**

2014 *Edypop* (Texto: Pedro Kosovski; direção: Marco André Nunes) – Teatro Sérgio Porto e Espaço Cultural Escola SESC – atuação: cantora, atriz e pianista – *stand-in* de Gabriela Geluda.

2014 – 2015 *Brilho da Noite* (show teatral de Jorge Caetano sob direção de Marco André Nunes) – Espaço SESC Copacabana e Teatro Café Pequeno – atuação: cantora e tecladista.

2015 – 2016 *Contra o Vento – um musicaos* (Texto: Daniela Pereira de Carvalho; direção: Felipe Vidal) – Cinco temporadas: Teatro 1 do CCBB RJ, CCBB BH e Brasília e Sala Baden Powell e Festival de Inverno do SESC – atuação: cantora, atriz e instrumentista (piano, baixo e violoncelo).

2015 – 2018 *A Lenda do Vale da Lua* (direção e dramaturgia de João das Neves, músicas de Chico César) – Duas temporadas: Oi Futuro Flamengo e Festival de Inverno do SESC – atuação: atriz, cantora e instrumentista (acordeom e violoncelo).

2017 *Dez dias que abalaram o mundo* (Texto: John Reed. Direção: Luiz Fernando Lobo) – Companhia Ensaio Aberto (Armazém da Utopia) - preparadora vocal.

2017 *Ayrton Senna - o musical* (Texto: Claudio Lins e Cristiano Gualda. Direção: Renato Rocha) - Teatro Riachuelo - preparadora vocal (manutenção).

2017 - 2018 *Dois amores e um Bicho* (Texto: Gustavo Ott; direção: Danielle Martins de Farias) – Duas temporadas: SESC Copacabana e Teatro Glauce Rocha – atuação: atriz, cantora, instrumentista (piano e violoncelo), operadora e som e assistente de Direção Musical.

2019 *Canto Negro* (Direção Musical: Túlio Mourão. Direção: Luiz Fernando Lobo) – Companhia Ensaio Aberto (Armazém da Utopia) - preparadora vocal.

OBRAS (composições musicais), 2018

Poemas de Ti (música: Julie Wein, letra: M. Vieira)

Trânsito de Marte (letra e música: Julie Wein)

Beiral da Porta (música: Julie Wein, letra: Julie Wein e M. Vieira)

Beijo da Noite (música: Julie Wein, letra: M. Vieira)

Tentei Disso e Tudo Mais (letra e música: Julie Wein)

Mar Demais (música: Julie Wein, letra: Mariana Ferrão)

Silêncio (música: Julie Wein, letra: Mariana Ferrão)

Borboleta no Jardim (música: Julie Wein)

Ítaca (música: Julie Wein, letra: Viviane Burger)

Valsa em Sim (letra e música: Julie Wein)