

RELAÇÃO ENTRE A REGULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA E MECANISMOS AUDITIVOS: IMPORTÂNCIA PARA O CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

RELATIONSHIP BETWEEN CARDIAC AUTONOMIC REGULATION AND AUDITORY MECHANISMS: IMPORTANCE FOR GROWTH AND DEVELOPMENT

Vitor E. Valenti¹, Heraldo L. Guida¹, Carlos Bandeira de Mello Monteiro⁴, Luiz Carlos M. Vanderlei³, Lucas Lima Ferreira³, Celso Ferreira², Tatiana Dias de Carvalho^{2,5}, Adriano L. Roque^{2,5}, Talita Dias da Silva², Katia Valeria Manhabusque², Luiz Carlos de Abreu²

Resumo

A literatura já demonstrou que a estimulação auditiva por meio de música influencia o sistema cardiovascular. Neste estudo, foi realizada uma revisão da literatura, a fim de investigar a relação entre os mecanismos auditivos e a regulação autonômica cardíaca. Os estudos selecionados indicaram forte correlação entre a intensidade do ruído e o equilíbrio simpato-vagal. Além disso, foi relatado que a terapia com música melhorou a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com câncer de mama tratados com antraciclina. Postula-se que a dopamina liberada no sistema estriatal, induzida por canções alegres, está envolvida na regulação autonômica. Estudos posteriores são necessários para adicionar novos elementos na literatura, para melhorar as novas terapias e para o tratar doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: estimulação auditiva; sistema nervoso autônomo.

Abstract

The literature has already demonstrated that auditory stimulation with music influences the cardiovascular system. In this study, we performed a literature review in order to investigate the relationship between auditory mechanisms and cardiac autonomic regulation. The selected studies indicated that there is a strong correlation between noise intensity and vagal-sympathetic balance. Also, it was reported that music therapy improved heart rate variability in anthracycline-treated breast cancer patients. It was hypothesized that dopamine release in the striatal system induced by pleasure songs are involved in the cardiac autonomic regulation. Further studies are necessary to add new elements in the literature to improve new therapies to treat cardiovascular disorders.

Key words: auditory stimulation; autonomic nervous system.

INTRODUÇÃO

A música sempre fez parte de diversas culturas da humanidade, estabelecendo ligação entre sensações e prazeres humanos e sentidos, através da melodia e do ritmo. No entanto, com o abuso da intensidade, duração e / ou frequência da música, esse ruído pode se tornar um problema para audição¹. A perda auditiva induzida por ruído é bem conhecida por estudos relacionados com o ambiente de trabalho. Por outro lado, há uma crescente preocupação sobre os danos causados pela exposição não ocupacional ao ruído, como nos casos do uso de fones de ouvido (sistema estéreo portáteis)².

Recentemente, um estudo sobre o conhecimento das crianças e de seus pais sobre o risco de perda de audição, informou que 17,3% das crianças entrevistadas ouviam música intensa por meio de fones de ouvido³. Esse hábito na população jovem está aumentando o risco para a aquisição de perda auditiva induzida pela exposição excessiva a música. O autor desse estudo observou que 14% dos jovens pesquisados relataram comportamento de risco para aquisição de perda auditiva⁴.

Outro estudo relacionado com o conhecimento dos alunos sobre atitudes e práticas para a saúde auditiva e uso de iPod e / ou dispositivos sonoros pessoais demonstrou que uma parte dos

1 Departamento de Fonoaudiologia, Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Marília, SP, Brasil.

2 Laboratório de Escrita Científica, Departamento de Morfologia e Fisiologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

3 Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

4 Departamento de Saúde Materno-infantil, Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, SP, Brasil

Corresponding author: vitor.valenti@gmail.com

Suggested citation: Valenti VE, et al. Relationship between cardiac autonomic regulation and auditory mechanisms: importance for growth and development; Journal of Human Growth and Development 2013; 23(1): 94-98
Manuscript submitted Nov 11 2012, accepted for publication Dez 30 2012.

estudantes pesquisados usava seus equipamentos em níveis elevados de sons por longos períodos de exposição. Indicando, portanto, risco de dano auditivo⁵. Dentro desse tema, 1687 adolescentes (12-19 anos de idade) foram entrevistados, dos quais 90% afirmaram ouvir música através de fones de ouvido em leitores de MP3 e 28,6% foram classificados como ouvintes em risco de perda auditiva, de acordo com o Comitê Científico dos Riscos para a Saúde Emergentes e Recentemente Identificados⁶ – exposição de período > 1 hora por dia, com volume > 89 dBA⁷.

O ouvido interno contém o sistema vestibular, que está relacionado com a recepção do som e da manutenção do equilíbrio. Encontra-se dentro da porção mais rígida do osso temporal e consiste em bolsas e dutos do labirinto membranoso. O labirinto é irrigado pela artéria labiríntica interna, na maioria dos casos o ramo da artéria cerebelar ântero-inferior e, em alguns casos, o ramo da artéria basilar. A artéria labiríntica divide-se em: artéria coclear, para a irrigação da cóclea, artérias vestibular anterior e posterior, canais semicirculares para irrigar, utrículo, sáculo e parte da cóclea⁸.

As células nervosas e órgãos sensoriais são muito sensíveis às alterações no fluxo sanguíneo. Alguns estudos têm mostrado uma associação significativa entre perda auditiva e hipertensão arterial^{9, 10}. Uma importante meta-análise apresentou dados que demonstram estatisticamente que, em um grupo de trabalhadores com alta exposição ao ruído, aumentaram pressão arterial sistólica e diastólica, a prevalência de hipertensão arterial e alterações eletrocardiográficas, em relação a grupos de exposição intermediária e exposição baixa a ruídos. Além disso, verificou-se um aumento da frequência cardíaca com grupo de exposição elevada em comparação ao grupo de baixa exposição¹¹.

Tendo em vista as considerações acima, a presente revisão tem como objetivo investigar a relação entre a regulação autonômica cardíaca e mecanismos auditivos e sua relevância para o crescimento e desenvolvimento humano.

MÉTODO

Estratégia de busca e seleção

As revisões foram feitas entre agosto de 2012 e dezembro de 2012. O Medline (via PubMed), Lilacs e Cochrane foram pesquisados utilizando as seguintes palavras-chave assunto: "crescimento e desenvolvimento", "estimulação auditiva", "sistema nervoso autônomo" e "música". Estas palavras foram definidas pelo Ciências da Saúde (DeCS) e sua correspondente em Inglês - Medical Subject Headings (MeSH).

Os estudos foram selecionados por um revisor e supervisionado por um revisor sênior. Com base nos títulos e resumos, foram excluídos os

manuscritos não claramente relacionados com o tema da revisão. Depois disso, todos os títulos e resumos selecionados foram submetidos a uma avaliação final, que considerou os critérios de inclusão e sua lista de referências verificada de forma independente para identificar os estudos de possível relevância que não foram encontrados na busca eletrônica.

Foram excluídos estudos que não apresentaram resumo ou texto completo em inglês, entre 2000 e 2012 e revisões de literatura. Como critérios de inclusão foram considerados ensaios clínicos e estudos básicos que investigaram os efeitos da estimulação auditiva musical no sistema nervoso autônomo (SNA) e sua influência no crescimento e desenvolvimento.

RESULTADOS

A busca eletrônica resultou em um total de 935 referências. Entre estas referências, a primeira eliminação resultou na exclusão de 879 títulos e resumos, que não eram claramente relacionados com o objetivo da revisão. Os títulos dos restantes 56 resumos foram submetidos a uma avaliação final que levou em conta os critérios de inclusão. A investigação da lista de referências confirmou a ausência de documentos relevantes. Resumos dos cinco estudos analisados^{38,47,48} foram selecionados. A Tabela 1 mostra os níveis de variabilidade e os principais resultados e conclusões dos estudos incluídos nesta atualização.

Tabela 1. Principais estudos sobre os efeitos da estimulação auditiva sobre a regulação autonômica cardíaca e sua relação com o crescimento e desenvolvimento

Autores e Ano	Principais conclusões
Chang et al., 2012. ³¹	A elevada reatividade simpática à estimulação auditiva pode fundamentar às respostas comportamentais rígidas ao som que as crianças com transtorno do espectro do autismo geralmente apresenta.
Skoe and Kraus, 2010. ⁴⁰	Foi indicado que as alterações neurológicas associadas com a performance musical durante a infância são mantidas na idade adulta.
Birkett and Talcott, 2011. ⁴¹	O estudo indica que, em crianças com cronometragem central pode ser medido com mais precisão com tarefas de estímulo auditivas.

DISCUSSÃO

A análise de textos selecionados para esta revisão indicou que a música harmônica é capaz de melhorar a regulação autonômica cardíaca. A lite-

ratura sobre o efeito da música na atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) em indivíduos saudáveis é muito grande. Por outro lado, a literatura sobre como a música afeta indivíduos com disfunção cardiovascular é menos desenvolvida. Nesta revisão, relatamos estudos publicados sobre os efeitos de estimulação auditiva sobre a regulação autonômica cardíaca.

Um estudo anterior¹² testou se a recuperação do estresse fisiológico é mais rápida durante a exposição a agradável a sons da natureza do que ao ruído. Como principal conclusão, eles sugeriram que os sons da natureza facilitam a recuperação da ativação simpática após um estressor psicológico. Os mecanismos por trás da recuperação mais rápida podem estar relacionados com as emoções positivas (prazer), evocadas pelo som da natureza, como sugerido por estudos anteriores usando estimulação através de um filme sem áudio¹³. Outros atributos de percepção também podem influenciar a recuperação. No estudo de Alvarsson et al¹², o ruído ambiente foi percebido como menos familiar do que os outros sons, presumivelmente porque não continha fontes identificáveis. Pode-se especular que essa falta de informação poderia causar um aumento da atividade mental e, assim, um nível de condutância da pele aumentada em comparação com o som da natureza relatado por eles. Um efeito do nível de pressão do som pode ser vista pela diferença entre o ruído de alta e baixa intensidade, esta diferença está de acordo com um estudo psicoacústico anterior¹⁴ e não é surpreendente considerando a diferença de grandes dimensões no nível de pressão do som (30 dBA).

Considerando que a antraciclina é um composto conhecido por induzir desordens cardiovasculares¹⁵, Chuang e colaboradores indicaram que a longo prazo a musicoterapia melhorou a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com câncer de mama tratados com antraciclina¹⁵. A variabilidade da frequência cardíaca é um método confiável que investiga a regulação autonômica cardíaca¹⁶⁻²². Os resultados de um estudo anterior também sugerem que o sistema nervoso parassimpático é ativado pela musicoterapia e parece proteger contra eventos de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes idosos com doença vascular cerebral e demência, reduzindo os níveis de adrenalina e norepinefrina²³. Portanto, a intervenção com musicoterapia pode também ajudar doentes com câncer de mama a controlar a progressão e aliviar os sintomas de uma lesão cardíaca, que é um resultado do tratamento quimioterápico com antraciclina. Como principal conclusão, Chuang et al.¹⁵ sugeriram que a musicoterapia normal parece ser útil para promover a função autonômica, embora novas pesquisas são necessárias para determinar se mais sessões (ou mais frequentes) de intervenção com musicoterapia pode promover e manter a função autonômica após o término da musicoterapia.

Um estudo muito interessante realizado por Nakamura et al.²⁴ e colaboradores indicaram que, em ratos a música reduz a atividade do nervo simpático renal e pressão arterial através da via auditiva, do núcleo supraquiasmático do hipotálamo, e dos neurônios histaminérgicos. Além disso, os autores sugeriram que apenas certos tipos de música afetam a atividade simpática renal e pressão arterial em ratos. Animais com lesões bilaterais no córtex auditivo podem discriminar um som simples, sugerindo que existe uma outra via auditiva de detecção que não é mediado pelo córtex auditivo²⁵ mas lesões da cóclea ou do córtex auditivo eliminaram alterações induzidas pela música na atividade simpática renal e na pressão arterial²⁴, indicando que as alterações na atividade simpática renal e na pressão arterial dependem de sinalização através do sistema auditivo.

No mesmo contexto, uma investigação recente apresentou a primeira evidência direta de que o intenso prazer experimentado ao ouvir música está associado com a atividade dopaminérgica no sistema mesolímbico de recompensa, incluindo tanto a porção estriatal dorsal quanto ventral²⁶. Uma explicação para este fenômeno é que está relacionado ao aumento das emoções²⁷. As emoções induzidas pela música são evocadas, entre outras coisas, por fenômenos temporais, como as expectativas, o atraso, a tensão, a resolução, a previsão de surpresa, e antecipação²⁸.

Baseado em um estudo de Lee et al.²⁹, a exposição ao ruído branco acima de 50 dB aumenta a atividade simpática. Eles também encontraram forte correlação entre a razão LF / AF (razão entre baixa frequência e alta frequência) e intensidade do ruído. A razão LF / AF corresponde ao balanço simpato-vagal³⁰. Assim, a intensidade do ruído foi indicado por influenciar a regulação autonômica cardíaca. As respostas cardiovasculares ao som podem ser realizadas através de várias maneiras e um exemplo é a resposta de sobressalto mediada por um circuito de tronco cerebral. O reflexo acústico de sobressalto, um efeito conhecido de sons altos no sistema cardiovascular, é descrita como a resposta abrupta da frequência cardíaca e da pressão arterial a um estímulo sonoro súbito e alto. A intensidade típica usada para provocar o reflexo de sobressalto é de 110 dB e a intensidade é muito mais alta que o ruído ambiente. No entanto, as respostas de aceleração cardíacas habitualmente apresentados durante os ensaios foram observadas nos sujeitos expostos por repetidas estimulações à ruído branco de 60 dB e 110 dB³¹. As respostas foram consideradas como de sobressalto e resposta de defesa em seres humanos ou uma reação de luta / fuga em animais. O aumento da pressão arterial e do ritmo cardíaco a estímulos acústicos de sobressalto indicaram uma função autonômica respondendo à estimulação acústica³². Além disso, os centros corticais e também centros de processamento

subcorticais foram indicados por estarem envolvidos nas respostas cardiovasculares e hormonais à ativação de estresse de longo prazo por parte dos ruídos ambientais, apesar da intensidade do ruído ser tão baixo, 53 dB³³.

Na verdade, Salimpoor et al.²⁶ encontraram uma dissociação temporal entre regiões distintas do corpo estriado ao escutar música agradável, que refletem a experiência dos momentos emocionais mais intensos estão associados com a liberação de dopamina no núcleo accumbens. Esta região tem sido implicada como componente eufórico de psicoestimulantes, tais como cocaína³⁴ e é altamente interligada com regiões límbicas que medeiam respostas emocionais, tais como a amígdala, hipocampo, cíngulo e córtex pré-frontal ventromedial^{35,36}. Em contraste, imediatamente antes do ápice de respostas emocionais havia evidência de atividade da dopamina relativamente maior no núcleo caudado. Esta sub-região do estriado é interconectada com as regiões motoras, sensoriais e associativas do cérebro³⁵ e tem sido normalmente implicados na aprendizagem de associações estímulo-respostas³⁵ e em mediar o reforço das qualidades de recompensa de estímulos, tais como comida^{36, 37}.

Um estudo recente investigou se crianças com ou sem transtorno do espectro autista diferem em atividade autonômica em repouso e em resposta a estímulos auditivos e se os problemas comportamentais relacionados aos sons da vida cotidiana estão associadas com respostas autonômicas ao estímulo auditivo³⁸. Eles mediram a condutância da pele em repouso e em resposta a estímulos auditivos, bem como respostas comportamentais usando o Sensory Processing Measure Home Form. O grupo de desordens do espectro autista apresentou maior significância na condutância da pele em repouso além de reatividade mais forte da condutância da pele aos sons que o grupo controle. Correlações entre condutância da pele e medida de processamento sensorial indicaram que dificuldades de comportamento auditivas mais graves foram associadas com maior ativação simpática em repouso e forte reatividade simpática ao som. Os autores concluíram que a alta reatividade simpática ao som pode ser a base para as dificuldades de respostas comportamentais ao som que as crianças com transtorno do espectro do autismo geralmente demonstram.

Como antes mencionado, Nakamura e colaboradores observaram que a estimulação auditiva musical diminui a pressão arterial e atividade nervosa simpática renal. Este efeito foi baseado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo (SNC). Foi relatado anteriormente que as lesões eletrolíticas bilaterais do SNC eliminam alterações na neurotransmissão autonômica, glicemia, e pressão arterial causadas pela 2-deoxy-d-glucose (2DG)³⁸, l-carnosine³⁹ e odores de toranja e óleo de lavanda⁴⁰. Isto implica o SNC, como um mestre de oscilação

circadiana em mamíferos, no controle homeostático através de nervos autonômicos⁴¹. O SNC envia projeções multisinápticas, simpáticas e parassimpáticas para o pâncreas, fígado e glândulas adrenais⁴², assim como projeções autonômicas neuronais para os tecidos periféricos e órgãos, incluindo os rins⁴³. Estes achados sugerem que o SNC é um regulador central da função do nervo autonômico. Nakamura e colaboradores descobriram que as mudanças na atividade simpática renal e na pressão arterial devido à estimulação musical desapareceram após lesões bilaterais do SNC, sugerindo que o SNC poderia mediar os efeitos da estimulação auditiva musical sobre a regulação autonômica cardíaca. As projeções multisinápticas eferentes do SNC para o bulbo contém neurônios autônomos que modulam a pressão arterial⁴⁴. Embora a via exata descendente responsável pelos efeitos autonômicos e cardiovasculares da estimulação auditiva musical continuam a ser determinados, o receptor histaminérgico H3 é susceptível de ser uma parte desta via. O núcleo tuberomamilar do hipotálamo (NTM) contém os corpos celulares dos neurônios histaminérgicos, que liberam histamina e projeções para amplas áreas do cérebro, incluindo o SNC⁴⁵, que, como muitas áreas do cérebro, contém receptores histaminérgicos H3⁴⁶. Portanto, a conexão neural entre o NTM e o SNC poderia ser parte da via neural entre estimulação auditiva musical e alterações na regulação autonômica cardíaca. No entanto, os pormenores do mecanismo não estão certos, e mais estudos serão necessários.

Um estudo muito interessante realizado por Skoe e Kraus⁴⁷ indicou que tocar um instrumento musical muda a anatomia e função do cérebro. Os autores abordaram esta questão pela mensuração da resposta de tronco encefálico em um corte de jovens adultos humanos saudáveis com quantidades variadas de formação musical passada. Observou-se que os adultos que receberam instrução formal musical quando crianças tiveram respostas mais robustas do tronco cerebral ao som do que seus pares que nunca participaram de aulas de música e que a magnitude da resposta correlaciona-se com o quão recentemente do treinamento havia cessado. Os resultados sugerem que alterações neurais que acompanham o treinamento musical durante a infância são preservados na idade adulta. Estas descobertas devem avançar a compreensão da neuroplasticidade de longo prazo e têm implicações gerais para o desenvolvimento de programas eficazes de formação auditiva.

No mesmo contexto, as tarefas motoras de tempo têm sido empregadas em estudos de transtornos de neurodesenvolvimento, como a dislexia e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, onde é fornecido um índice de capacidade de processamento temporal. As investigações desses distúrbios têm utilizado parâmetros de estímulo diferentes no âmbito das funções motoras de tempo que possam afetar

as medidas de desempenho. Birkett e Talcott⁴⁸ avaliaram o efeito de estímulos auditivos e visuais no desempenho motor sincronizado de tempo e sua relação com indicadores cognitivos e comportamentais que são comumente utilizados no diagnóstico destas doenças altamente prevalentes durante o desenvolvimento. Vinte e uma crianças (idade média de 9,6 anos) completou uma tarefa de tapping com o dedo em duas condições de estímulo, juntamente com as demais medidas psicométricas. Como previsto, a sincronização com a batida (ISI 329 ms) foi menos precisa na condição de estímulo visual. A decomposição da variância do tempo indicou que este efeito resultou de diferenças na forma que o ritmo das tarefas visuais e auditivas são processadas pela cronometragem central e associados com sistemas de execução periféricos. A capacidade de utilizar uma estratégia de tratamento eficaz na tarefa visual

correlacionada com ambas capacidades de leitura e de atenção sustentada. Dissociações entre esses padrões de relacionamento em modalidade tarefa sugerem que nem todas as tarefas de tempo são equivalentes.

Assim, esta revisão apresentou importantes estudos que tentam esclarecer os efeitos da estimulação auditiva sobre a regulação autonômica cardíaca e sua relação com o crescimento e desenvolvimento humano. Tendo em vista o potencial da VFC como um método clínico para avaliar e identificar problemas de saúde e mudanças autonômicas induzidas por estímulo auditivo, é indicada como uma ferramenta para o diagnóstico precoce e para o prognóstico da disfunção autonômica em indivíduos expostos a níveis de sons intensos em longo prazo, abrindo um amplo caminho de investigação e de aplicação clínica do método em indivíduos sob essa condição.

REFERÊNCIAS

1. El Dib RP, Silva EMR, Morais JF, Trevisani VFM. Prevalence of high frequency hearing loss consistent with noise exposure among people working with sound systems and general population in Brazil: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2008;8:151-8.
2. Lu SY, Lin KY, Chen CJ. The influence of ambient noise and headphone style on listening volume using a personal stereo system. *J Am Soc Acoust*. 2013;131:3260.
3. Knobel KA, Lima MC. Knowledge, habits, preferences and protective behavior in relation to loud sound exposures among Brazilian children. *Int J Audiol*. 2013;51:S12-9.
4. Portnuff CD, Fligor BJ, Arehart KH. Teenage use of portable listening devices: a hazard to hearing? *J Am Acad Audiol*. 2011;22:663-77.
5. Danhauer JL, Johnson CE, Byrd A, DeGood L, Meuel C, Pecile A, Koch LL. Survey of college students on iPod use and hearing health. *J Am Acad Audiol*. 2009;20:5-27.
6. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Potential Health Risks of Exposure to Noise from Personal Music Players and Mobile Phones Including a Music Playing Function. Available at: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihp/docs/scenihp_o_018.pdf. Accessed: 27 April 2013.
7. Vogel I, Brug J, Van Der Ploeg CP, Raat H. Adolescents risk MP3-player listening and its psychosocial correlates. *Health Educ Res*. 2011;26:254-64.
8. Moore KM. Anatomia orientada para clínica. 3ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1994. 831p.
9. Mondelli MFCG. Lopes AC. Relação entre a hipertensão arterial e deficiência auditiva. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2009;13:63-68.
10. Chang TY, Liu CS, Huang KH, Chen RY, Lai JS, Bao BY. High-frequency hearing loss, occupational noise exposure and hypertension: a cross-sectional study in male workers. *Environ Health*. 2011;10:35.
11. Tomei G, Fioravanti M, Cerratti D, Sancini A, Tomao E, Rosati MV, Vacca D, Palitti T, Di Famiani M, Giubilati R, De Sio S, Tomei F. Occupational exposure to noise and the cardiovascular system: a meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2010;408:681-9.
12. Alvarsson JJ, Wiens S, Nilsson ME. Stress recovery during exposure to nature sound and environmental noise. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7:1036-46.
13. Fredrickson BL, Mancuso RA, Branigan C, Tugade MM. The undoing effect of positive emotions. *Motivat Emot*. 2000;24:237-258.
14. Lusk SL, Gillespie B, Hagerty BM, Ziemba RA. Acute effects of noise on blood pressure and heart rate. *Arch Environ Health*. 2004;59: 392-399.
15. Chuang CY, Han WR, Li PC, Song MY, Young ST. Effect of Long-Term Music Therapy Intervention on Autonomic Function in Anthracycline-Treated Breast Cancer Patients. *Integrat Cancer Ther*. 2011;10:312-6.
16. Okada K, Kurita A, Takase B. Effects of music therapy on autonomic nervous system activity, incidence of heart failure events, and plasma cytokine and catecholamine levels in elderly patients with cerebrovascular disease and dementia. *Int Heart J*. 2009;50:95-110.
17. Nakamura T, Tanida M, Nijima A, Hibino H, Shen J, Nagai K. Auditory stimulation affects renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Neurosci Lett*. 2007;416:107-12.
18. Butler RA, Diamond IT, Neff WD. Role of auditory cortex in discrimination of changes in frequency. *J Neurophysiol*. 1957;20:108-120.

19. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat Neurosc.* 2011;14:257-62.
20. Salimpoor VN, Benovoy M, Longo G, Cooperstock JR, Zatorre, RJ. The rewarding aspects of music listening are related to degree of emotional arousal. *PLoS ONE.* 2009;4:e7487.
21. Huron D, Hellmuth Margulis E. Musical expectancy and thrills. in *Music and Emotion* (eds. Juslin, P.N. & Sloboda, J.) (Oxford University Press, New York). 2009.
22. Lee GS, Chen ML, Wang GY. Evoked response of heart rate variability using short-duration white noise. *Auton Neurosc.* 2010;155:94-7.
23. Dias de Carvalho T, Marcelo Pastre C, Claudino Rossi R, de Abreu LC, Valenti VE, Marques Vanderlei LC. Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol.* 2011;17:260-5.
24. Turpin G, Siddle DA. Cardiac and forearm plethysmographic responses to high intensity auditory stimulation. *Biol Psychol.* 1978; 6: 257-81.
25. Samuels ER, Hou RH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Modulation of the acoustic startle response by the level of arousal: comparison of clonidine and modafinil in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol.* 2007;32:2405-21.
26. Spreng M. Noise induced nocturnal cortisol secretion and tolerable overhead flights. *Noise Health.* 2004;6:35-4.
27. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature.* 1997;386:827-830.
28. Haber S, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropharmacol.* 2010;35:4-26.
29. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage.* 2003;19:1709-1715.
30. Nagai N, Nagai K, Chun SJ, Shimizu K, Takezawa K, Tsuji K, Sugahara K, Nakagawa H. Roles of the suprachiasmatic nucleus and vasoactive intestinal peptide in the response of plasma arginine vasopressin to osmotic challenge. *Endocrinology.* 1996;137:504-507.
31. Chang MC, Parham LD, Blanche EI, Schell A, Chou CP, Dawson M, Clark F. Autonomic and behavioral responses of children with autism to auditory stimuli. *Am J Occup Ther.* 2013; 66(5): 567-76.
32. Tanida M, Niijima A, Fukuda Y, Sawai H, Tsuruoka N, Shen J, Yamada S, Kiso Y, Nagai K. Dose-dependent effects of l-carnosine on the renal sympathetic nerve and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 288: R445-R457.
33. Tanida M, Niijima A, Shen J, Nakamura T, Nagai K. Olfactory stimulation with scent of essential oil of grapefruit affects autonomic neuro-transmission and blood pressure. *Brain Res.* 2005; 1058: 44-55.
34. Nagai K, Nagai N, Shimizu K, Chun S, Nakagawa H, Niijima A. SCN output drives the autonomic nervous system: with special reference to the autonomic function related to the regulation of glucose metabolism. *Prog. Brain Res.* 2996: 111: 253-272.
35. Buijs RM, la Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L, Mettenleiter TC, Kalsbeek A, Nagai K, Niijima A. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J. Comp. Neurol.* 2003; 464: 36-48.
36. Sly JD, Colvill L, McKinley JM, Oldfield JB. Identification of neural projections from the forebrain to the kidney, using the virus pseudorabies. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1999; 77: 73-82.
37. Guyenet PG, Koshiya N, Huangfu D, Baraban SC, Stornetta RL, Li YW. Role of medulla oblongata in generation of sympathetic and vagal outflows. *Prog. Brain Res.* 1996;107:127-144.
38. Michelsen KA, Lozada A, Kaslin J, Karlstedt K, Kukko-Lukjanov TK, Holopainen I, Ohtsu H, Panula P. Histamine-immunoreactive neurons in the mouse and rat suprachiasmatic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 2005;22:1997-2004.
39. Pillot C, Heron A, Cochois V, Tardivel-Lacombe J, Ligneau X, Schwartz JC, Arrang JM. A detailed mapping of the histamine H(3) receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience.* 2002; 114: 173-193.
40. Skoe E, Kraus N. A little goes a long way: how the adult brain is shaped by musical training in childhood. *J Neurosci.* 2013; 32(34): 11507-10.
41. Birkett EE, Talcott JB. Interval timing in children: effects of auditory and visual pacing stimuli and relationships with reading and attention variables. *PLoS One.* 2013; 7(8): e 42820.