

Université de Montréal

Simulation de l'amusie dans le cerveau normal

par Isabelle Royal

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD)
en psychologie – recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

février, 2017

© Isabelle Royal, 2017

Résumé

On estime qu'environ 1.5% de la population présente un déficit perceptuel qui interfère spécifiquement avec le développement normal d'habiletés musicales. Ce trouble est connu sous le nom d'*amusie congénitale*, et est caractérisé par une difficulté importante à percevoir la musique et à détecter les fines variations de hauteurs de sons. De plus, il se manifeste en l'absence de tout autre déficit perceptuel (ex. perte auditive) ou cognitif (ex. déficience intellectuelle, retard de langage). Le déficit au cœur de l'amusie réside dans la perturbation des mécanismes de détection consciente des fines variations de hauteurs, tel que reflété par l'absence de réponses électriques cérébrales typiques. Des anomalies anatomiques et fonctionnelles identifiées chez des amusiques au niveau du réseau fronto-temporal droit suggèrent une propagation anormale de l'information entre le gyrus frontal inférieur et le cortex auditif. Or, aucune étude n'a systématiquement investigué la relation causale entre l'intégrité de ce réseau et l'expression comportementale et électrophysiologique de l'amusie.

Le premier objectif de cette thèse était d'investiguer la possibilité d'induire des caractéristiques de l'amusie dans le cerveau normal, en désactivant transitoirement ces régions durant la détection de sons déviants. Pour ce faire, nous avons appliqué une stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) cathodale (inhibitrice) au niveau des régions frontale et temporale droites lors de sessions séparées. Nous avons également enregistré l'activité électroencéphalographique (EEG) de nos participants avant et après la stimulation, pendant que ceux-ci complétaient une tâche de détection de sons déviants. Nos résultats suggèrent que des caractéristiques électrophysiologiques peuvent être induites chez le sujet normal, et que ces changements reflètent des marqueurs électrophysiologiques de l'amusie. Ils supportent

également l'implication du réseau fronto-temporal droit dans le traitement des fines variations de hauteurs, et son rôle dans la manifestation de ce trouble.

Bien que la majorité des cas d'amusie soient attribuables à un déficit acoustique, il existe des cas de double dissociation entre le traitement des hauteurs en contexte acoustique et musical dans la population amusique, suggérant une hétérogénéité des phénotypes. Le traitement de sons déviants en contexte musical se distingue du contexte acoustique comme il nécessite le traitement de la structure musicale en plus de la détection de la déviance. Une incertitude persiste quant à l'existence d'une région cérébrale pouvant préférentiellement traiter la déviance en contexte mélodique plutôt qu'acoustique, ce qui a constitué le deuxième objectif de la thèse. Nous avons mesuré l'activation cérébrale de participants normaux via l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) durant une tâche de détection de sons déviants en contexte musical, puis dans un contexte acoustique. Les résultats de l'étude montrent que le lobule pariétal inférieur droit était la seule région à être activée préférentiellement par la tâche mélodique, suggérant que l'activation de cette région est associée à un processus de mémoire de travail qui assure le suivi des incongruités tonales.

Mis ensemble, ces résultats contribuent à une meilleure appréciation des régions cérébrales pouvant être altérées dans l'amusie congénitale, et ouvrent la voie vers des possibilités futures d'interventions axées sur la neuromodulation.

Mots-clés : Amusie congénitale, stimulation transcrânienne à courant direct, électroencéphalographie, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, réseau fronto-temporal droit, lobule pariétal inférieur, potentiels évoqués

Abstract

It is estimated that approximately 1.5% of the population has a perceptual deficit that interferes with the development of normal musical abilities. This disorder is commonly referred to as *congenital amusia*, and is characterized by important difficulties in perceiving music and discriminating between pitches, despite the absence of any other perceptual (e.g. hearing loss) or cognitive (e.g. intellectual disability, speech delay) impairments. The core deficit in amusia consists in a lack of conscious access to processed pitch deviances, as reflected by the absence of typical electrical brain responses to deviants. Anatomical and functional anomalies found in the right fronto-temporal network of amusic individuals point to a breakdown in communication between the inferior frontal gyrus and the auditory cortex as being responsible for the manifestation of amusia. However, no study has systematically investigated the potential causal role played by the fronto-temporal network in the behavioral and electrophysiological expression of the disorder.

The first goal of the thesis was to investigate whether it was possible to induce transient characteristics of amusia in the normal brain, by deactivating frontal and temporal regions during the detection of pitch deviations. To do so, we applied cathodal (inhibitory) transcranial direct-current stimulation (tDCS) over right frontal and temporal regions during separate sessions. We also recorded participants' electrophysiological (EEG) activity before and after tDCS stimulation, while they performed a pitch change detection task. The present findings indicate that it is possible to induce EEG changes when processing small pitch deviants, which mimic electrophysiological markers of amusia. They also support the

involvement of the right fronto-temporal network in the processing of small pitch deviants and its role in the manifestation of amusia.

A recent meta-analysis highlighted the presence of a double dissociation between acoustic and musical processing in the amusic population, which suggests that amusia is characterized by heterogeneous phenotypes. The processing of incongruous notes in a melody requires the representation of the musical structure in addition to pitch discrimination abilities, and it is currently unclear whether any brain areas preferentially process pitch violations in musical contexts in comparison to non-musical contexts. The second goal of the thesis was to address this issue. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), we measured the brain activity of normal participants while they completed a pitch-change detection task in a series of non-melodic repeated tones and in tonal melodies. A contrast between brain activation patterns elicited by deviants in the melodic task and deviants in the non-melodic task revealed greater activity in the right inferior parietal lobule, which likely represents working memory processes related to the maintenance of tonal pitch structure during pitch discrimination.

Taken together these findings add to our understanding of the brain anomalies underlying congenital amusia, and motivate future research that could lead to the development of neuromodulation-based interventions that could help individuals with neurodevelopmental disorders such as amusia to improve their deficits.

Keywords: Congenital amusia, transcranial direct-current stimulation, electroencephalography, functional magnetic resonance imaging, right fronto-temporal network, inferior parietal lobule, event-related potentials (ERP)

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations et des sigles.....	x
Remerciements	xii
Chapitre I: Introduction	1
Avant-propos.....	2
L'amusie congénitale	5
Marqueurs comportementaux	7
Corrélat neuronal	11
Électrophysiologie de l'amusie congénitale : un trouble d'accès conscient.....	11
Rôle et anomalies du réseau fronto-temporal droit : la contribution de l'IRM	16
Anomalie du traitement récurrent dans le réseau fronto-temporal droit.....	19
Neuromodulation	22
Stimulation magnétique transcrânienne.....	22
Stimulation transcrânienne à courant direct.....	23
Avantages et inconvénients.....	24
L'apport de la neuromodulation dans l'étude de l'amusie congénitale	25
Objectifs et hypothèses	28
Objectifs et hypothèses de la première étude.....	29
Objectifs et hypothèses de la seconde étude.....	30
Chapitre II : Méthodologie et résultats.....	31
Article 1: <i>Modulation of electric brain responses evoked by pitch deviants through transcranial direct current stimulation</i>	32
Simulation de l'amusie par stimulation magnétique transcrânienne (TMS)	80

Article 2: <i>Activation in the right inferior parietal lobule reflects the representation of musical structure beyond simple pitch discrimination</i>	88
Chapitre III : Discussion générale	125
Rappel des objectifs	126
Est-il possible d'induire l'amusie dans le cerveau normal?.....	127
Autres troubles de propagation de l'information et apport de la neuromodulation	133
Limites et directions futures.....	136
Conclusion	138
Bibliographie	i

Liste des tableaux

Chapitre II: Méthodologie et résultats

Article 2: Activation in the right inferior parietal lobule reflects the representation of musical structure beyond simple pitch discrimination

Table 1. Melodic task: Out-of-tune > In-tune	113
Table 2. Non-melodic task: 50 cents > Identical.....	114
Table 3. Non-melodic task: 12.5 cents > Identical.....	115
Table 4. Melodic pitch discrimination (Melodic [Out-of-tune > In-tune] > Non-melodic [50 cents > Identical])	116

Liste des figures

Chapitre I - Introduction

Figure 1. Anomalie du traitement récurrent dans le réseau fronto-temporal droit	21
--	----

Chapitre II – Méthodologie et résultats

Article 1: Modulation of electric brain responses evoked by pitch deviants through transcranial direct current stimulation

Figure 1. Stimuli and task	72
Figure 2. Experimental procedure.....	73
Figure 3. Accuracy	74
Figure 4. Reaction time	75
Figure 5. Baseline ERPs for the sham stimulation.....	76
Figure 6. Baseline ERPs for the frontal stimulation	77
Figure 7. Baseline ERPs for the temporal stimulation.....	78
Figure 8. Differences between the ERPs for the standard to 6.25-cent deviant for the frontal and temporal stimulations	79

Simulation de l'amusie par stimulation magnétique transcrânienne

Figure 1. Stimuli et tâche	82
Figure 2. Procédure expérimentale	83
Figure 3. Habilités de discrimination	85
Figure 4. Temps de réaction.....	86

Article 2: Activation in the right inferior parietal lobule reflects the representation of musical structure beyond simple pitch discrimination

Figure 1. Melodic task	119
Figure 2. Non-melodic task.....	120
Figure 3. Behavioral results for the melodic task	121
Figure 4. Behavioral results for the non-melodic task.....	122

Figure 5. Activation maps to deviants in non-melodic and melodic contexts 123
Figure 6. Brain regions responding more strongly to the melodic task compared to the non-melodic task 124

Liste des abréviations et des sigles

ANOVA: Analyse de la variance / *Analysis of variance*

BA: Aire de Brodmann / *Brodmann area*

BOLD: *Blood-oxygen-level dependent*

cm: Centimètres / *Centimeters*

cTBS: *Continuous theta burst stimulation*

d': d-prime

DTI: Imagerie par diffusion de tenseur / *Diffusion tensor imaging*

EEG: Électroencéphalographie / *Electroencephalography*

ERAN: *Early right anterior negativity*

ERP: Potentiel évoqué / *Event-related potential*

FDR: *False detection rate*

FFA: *Fusiform face area*

fMRI: *Functional magnetic resonance imaging*

Hz: Hertz

IFG: Gyrus frontal inférieur / *Inferior frontal gyrus*

IPL: Lobule pariétal inférieur / *Inferior parietal lobule*

IPS: Sillon intrapariétal / *Intraparietal sulcus*

IRM(f): Imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)

iTBS: *Intermittent theta burst stimulation*

ITI: *Inter-tone interval*

mA: Milliampères / *Milliamperes*

MBEA: *Montreal battery of evaluation of amusia*

MEG: Magnétoencéphalographie / *Magnetoencephalography*

mm: Millimètres / *Millimeters*

MMN: Négativité de discordance / *Mismatch negativity*

ms: Millisecondes / *Milliseconds*

rTMS: Stimulation magnétique transcrânienne répétitive / *Repetitive transcranial magnetic stimulation*

SOA: *Stimulus-onset asynchrony*

STG: Gyrus temporal supérieur / *Superior temporal gyrus*

tACS: *Transcranial alternating current stimulation*

TBS: *Theta burst stimulation*

tDCS: Stimulation transcrânienne à courant direct / *Transcranial direct current stimulation*

TMS: Stimulation magnétique transcrânienne / *Transcranial magnetic stimulation*

µV: Microvolt / *Microvolts*

VBM: Volumétrie par voxel / *Voxel-based morphometry*

À mes parents et ma famille

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à ma directrice de thèse, Isabelle Peretz, qui m'accompagne depuis le tout début de mes études graduées. C'est grâce à sa très grande générosité, son fidèle soutien ainsi que les sages conseils qu'elle m'a prodigués que j'ai pu trouver réconfort dans les situations les plus difficiles, et surmonter les défis qui se sont présentés à moi au cours du doctorat. J'aimerais lui exprimer toute ma gratitude et lui offrir mes plus sincères remerciements.

Ma thèse n'aurait pu être menée à bien sans l'enthousiasme et la disponibilité de plusieurs collègues que j'ai rencontrés au laboratoire BRAMS. Notamment, Benjamin Rich Zendel et Dominique Vuvan qui ont été des exemples de persévérance et de rigueur face au défi que posait l'analyse de données neurofonctionnelles. Merci d'avoir pris le temps de m'enseigner. Je souligne également l'infinie patience de Nicolas Robitaille, Marie-Ève Desjardins et Marie-Élaine Lagrois dans leurs échanges scientifiques avec moi, ainsi que celle de Mihaela Felezeu et Bernard Bouchard au cours des sept dernières années.

Je tiens à remercier ceux et celles que le doctorat a mis sur mon chemin, et qui sont devenus de précieux amis, en particulier Sébastien Paquette, Geneviève Mignault Goulet, Kathrin Rothermich, Chloé Paquin Hodge et Sara Tremblay. Je suis reconnaissante pour vos encouragements, la solidité de votre soutien et votre amitié sans laquelle je ne peux maintenant m'imaginer. Je souhaite également souligner le plaisir que j'ai eu à côtoyer les collègues de mon programme de doctorat et vous remercier pour votre complicité.

Au terme de ce parcours, je ne pourrai mesurer l'ampleur du support que m'a offert Patrice Voss, qui à de nombreuses reprises, a su trouver le mot juste pour me motiver, me réconforter et me donner confiance. Merci pour ton dévouement, ta présence calme et pour avoir été à mes côtés à toutes les étapes.

Finalement, l'accomplissement de ma formation n'aurait pas été possible sans l'apport de ma famille qui m'est chère, en particulier Pierre Royal, Marie Lupien, Geneviève Royal et Jocelyne Lupien. Cet accomplissement est aussi le vôtre. Merci d'avoir pris part à cette aventure et d'avoir été les co-auteurs de ce chapitre de ma vie.

Chapitre I: Introduction

Les objectifs généraux de la thèse sont de vérifier si un lien de causalité existe entre le réseau fronto-temporal droit et l'expression comportementale et électrophysiologique de l'amusie, pour ensuite explorer les corrélats neuronaux qui sont spécifiques à la détection de sons déviants dans un contexte musical. La thèse est organisée en trois chapitres. Le premier consiste en un avant-propos ainsi qu'une introduction sur l'amusie congénitale et les corrélats neuronaux qui sous-tendent la détection de sons déviants dans des contextes acoustique et musical. Également, deux techniques de neuromodulation y sont abordées. Les deux études qui composent la thèse se trouvent dans le chapitre deux, qui contient également un court résumé d'une étude de stimulation magnétique transcrânienne pertinent à la présente thèse, mais n'ayant pas fait l'objet d'une publication. Finalement, le troisième et dernier chapitre consiste en une discussion générale.

Avant-propos

Au cours de la dernière décennie, la recherche a fourni des preuves convaincantes que l'engagement musical est un trait fondamental chez l'humain. Toutefois, on estime qu'environ 1.5% de la population ne parviendra jamais à développer des habiletés de perception et de production musicale normales (Peretz & Vuvan, 2016), ce qui interfère avec la capacité d'apprécier et de produire la musique. Ce trouble, appelé *amusie congénitale*, est caractérisé par une difficulté marquée à chanter juste, à reconnaître un chant qui est faux ainsi qu'à identifier une chanson familière en l'absence de paroles (Ayotte, Peretz, & Hyde, 2002; Peretz, Champod, & Hyde, 2003).

Plusieurs études de neuroimagerie ont identifié des anomalies anatomiques et fonctionnelles au sein du réseau fronto-temporal droit pouvant sous-tendre l'expression

comportementale de l'amusie. Celles-ci ont pour la majeure partie été associées au gyrus frontal inférieur (*inferior frontal gyrus* (IFG)), au gyrus temporal supérieur (*superior temporal gyrus* (STG)), ainsi qu'au faisceau arqué qui relie ces deux régions (Albouy et al., 2013; Hyde et al., 2007; Hyde, Zatorre, Griffiths, Lerch, & Peretz, 2006; Hyde, Zatorre, & Peretz, 2011; Loui, Alsop, & Schlaug, 2009; Wilbiks, Vuvan, Girard, Peretz, & Russo, 2016). Parallèlement, les résultats d'études électroencéphalographiques (EEG) ont démontré que l'amusie était aussi caractérisée par des réponses cérébrales atypiques lors de la présentation de sons déviants. Notamment, la composante P3, associée aux processus conscients de détection de fines variations de hauteurs, est absente lorsque la différence entre deux sons est inférieure à un demi-ton (Peretz, Brattico, & Tervaniemi, 2005), un intervalle par ailleurs fréquemment utilisé dans la musique occidentale.

À ce jour, l'existence d'un lien causal entre le fonctionnement des régions cérébrales décrites plus haut et l'expression de l'amusie demeure une question ouverte. Des techniques non-invasives de neuromodulation corticale, comme la stimulation transcrânienne à courant direct (*transcranial direct current stimulation* (tDCS)) ou la stimulation magnétique transcrânienne (*transcranial magnetic stimulation* (TMS)), se portent bien à l'étude d'un possible lien causal, comme elles permettent la modulation temporaire de l'excitabilité des régions cérébrales stimulées. Par exemple, Mathys, Loui, Zheng et Schlaug (2010) ont démontré que l'application d'une stimulation tDCS cathodale (inhibitrice) sur le cortex auditif diminue la performance de participants dans une tâche de discrimination de hauteurs. À notre connaissance, aucune étude n'a jumelé l'EEG aux techniques de neuromodulation afin d'investiguer la possibilité d'induire des caractéristiques électrophysiologiques de l'amusie dans le cerveau normal, via une perturbation transitoire des régions fronto-temporales droites.

L'EEG a l'avantage de posséder une excellente résolution temporelle, permettant ainsi l'examen minutieux de la dynamique des réponses cérébrales, ainsi que de faire la distinction entre la perception et la détection consciente de fines variations de hauteurs. Ceci constitue donc l'objectif du premier volet de la thèse.

Dans le second volet, nous nous sommes intéressés à mieux comprendre l'implication des régions frontales et temporales droites dans le traitement de sons déviants, à l'intérieur de mélodies en comparaison de séquences acoustiques simples. En effet, bien que la majorité des cas d'amusie soient attribuables à un déficit acoustique, il existe, dans la littérature, des cas de double dissociation entre le traitement des hauteurs en contexte musical et acoustique, ce qui suggère une hétérogénéité des phénotypes dans la population amusique (Vuvan, Nunes-Silva, & Peretz, 2015). Dans un contexte musical, la détection de la déviance nécessite qu'une représentation mentale de la structure tonale soit d'abord établie avant de déterminer si un son est déviant, ce qui n'est pas le cas en contexte acoustique. Une approche classique à l'évaluation de déviants en contexte acoustique consiste en l'emploi d'un paradigme *oddball*, constitué de séquences de sons standards homogènes, occasionnellement interrompues par un changement acoustique comme un son déviant. Des études antérieures en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont révélé que les STG bilatéraux, l'IFG droit ainsi que le lobule pariétal inférieur (IPL) droit étaient activés par la présentation de sons déviants en contexte acoustique (Molholm, Martinez, Ritter, Javitt, & Foxe, 2005; Opitz, Rinne, Mecklinger, von Cramon, & Schröger, 2002; Schönwiesner et al., 2007). Parallèlement en contexte musical, il a été démontré que la détection d'accords déviants était associée à une augmentation bilatérale de l'activité dans l'IFG et le STG (Koelsch, 2011; Koelsch & Siebel, 2005; Tillmann, Janata, & Bharucha, 2003). Or, une incertitude importante persiste quant à

l'existence de régions cérébrales pouvant préférentiellement traiter la présence de déviations dans un contexte musical plutôt qu'acoustique. Ainsi, l'objectif de ce second volet était de contraster les patrons d'activation cérébrale obtenus en IRMf dans une tâche de détection de sons déviants dans ces deux contextes distincts, dans le but de connaître quelles régions cérébrales étaient activées de manière préférentielle lors de la perception de déviations dans un contexte musical, et ainsi, de mieux comprendre les différents phénotypes de l'amusie.

L'amusie congénitale

La musique est présente, produite et appréciée universellement et à travers toutes les époques, ce qui suggère que l'engagement musical est un trait fondamental chez l'humain (Merriam & Merriam, 1964; Peretz, 2006). Quelques heures à peine après la naissance, le nouveau-né fait déjà preuve de remarquables habiletés de perception musicale comme son cerveau répond aux changements de tonalités (Perani et al., 2010) ainsi qu'aux variations de rythme dans la musique (Winkler, Háden, Ladinig, Sziller, & Honing, 2009). Cette capacité à percevoir les propriétés de la musique continuera de se développer naturellement au cours de l'enfance, sans qu'un effort particulier doive être fourni et sans instruction formelle (Trehub, 2001), suggérant ainsi que l'humain est prédisposé à percevoir la musique et qu'il existe des circuits neuronaux y étant spécifiquement dédiés (Peretz, 2002; Peretz & Coltheart, 2003; Zatorre & Peretz, 2001).

L'architecture cognitive sous-tendant cette spécialisation pour la musique a été décrite dans le modèle de Peretz et Coltheart (2003), basé sur l'étude d'individus cérébro-lésés. Le modèle propose l'existence d'un système modulaire, comprenant plusieurs composantes (ou modules) dédiées au traitement d'un aspect particulier de la musique (ex., contour, rythme,

etc.). Le système est composé de deux voies, la voie mélodique et la voie temporelle, qui sont indépendantes et fonctionnent en parallèle. La voie mélodique permet l'analyse du contour musical puis des intervalles, ainsi que l'encodage tonal des hauteurs. Le rythme et la métrique musicale (i.e. organisation de la pulsation en accents forts et faibles distinguant par exemple une marche d'une valse) sont pour leur part traités par la voie temporelle. L'information véhiculée par ces deux voies est par la suite traitée par deux autres composantes indépendantes; une effectue l'analyse de l'expression émotionnelle évoquée par la musique et l'autre donne accès au lexique musical, rendant par exemple possible la reconnaissance d'une mélodie familière. Ainsi, le modèle de Peretz et Coltheart (2003) fourni un cadre conceptuel permettant de mieux comprendre les mécanismes qui font défaut chez certains individus qui présentent des difficultés liées spécifiquement à la musique.

En effet, on estime qu'environ 1.5% de la population ne développera jamais l'architecture cognitive nécessaire au traitement de la musique, interférant de ce fait avec la capacité de l'apprécier et de la produire (Peretz & Vuvan, 2016). Cette condition neurodéveloppementale héréditaire a fait l'objet de plusieurs études visant à mieux comprendre la nature des difficultés rencontrées, et elle est maintenant plus globalement connue sous le nom d'« amusie congénitale » (Peretz, 2001; Peretz et al., 2002; Peretz, Cummings, & Dubé, 2007). Il est également possible de rencontrer différentes terminologies dans la littérature, telles que *tone-deafness* (Fry, 1948), ou *dysmelodia* (Kalmus & Fry, 1980).

La forme la plus commune du trouble est caractérisée par une altération spécifique des habiletés de perception musicale alors que la perception du rythme est globalement préservée, et n'est pas causée par un trouble auditif, un faible potentiel intellectuel ou un manque d'exposition musicale (Ayotte et al., 2002). Cette condition est dite « congénitale » comme

elle est présente depuis la naissance, et ne réfère pas à l'étiologie du trouble. L'amusie congénitale se manifeste de plus en l'absence de dommages cérébraux, et se distingue ainsi des amusies dites « acquises » qui ne feront pas l'objet de la présente thèse, tout comme une autre forme d'amusie congénitale, le *beat-deafness*, qui affecte spécifiquement l'habileté à se synchroniser à la musique en dépit d'habiletés mélodiques normales (Phillips-Silver et al., 2011).

À l'heure actuelle, l'outil le plus utilisé pour faire le diagnostic de l'amusie congénitale est la *Montreal Battery of Evaluation of Amusia* (MBEA), un test de perception musicale auditive validé pour lequel des normes sont disponibles (Peretz et al., 2003). La MBEA permet l'évaluation objective des habiletés musicales de participants à l'aide de six sous-tests mesurant l'aptitude à traiter l'information mélodique (hauteur, contour, intervalle) et temporelle (rythmique, métrique), ainsi que les habiletés de reconnaissance musicale. Ainsi, la batterie requiert des connaissances tonales (ex., détecter une fausse note dans une mélodie) ainsi qu'une mémoire de travail auditive normale (ex., déterminer si deux mélodies sont identiques ou différentes). Pour être considéré amusique, un participant doit obtenir un score anormal aux tests mélodiques, soit de se situer à 2 écart-types sous la moyenne. Mentionnons également que les critères d'exclusion mentionnés précédemment (i.e., faible potentiel intellectuel, problème auditif) doivent être écartés pour que les critères diagnostiques soient rencontrés (Vuvan et al., *en révision*).

Marqueurs comportementaux

Les individus amusiques (simplement amusiques ci-après) se distinguent des normaux par une difficulté marquée à chanter juste, à détecter un chant faux incluant le leur, ainsi qu'à

identifier une chanson familière en l'absence de paroles (Ayotte et al., 2002; Peretz et al., 2003). De plus, ils ont du mal à maintenir de courtes mélodies en mémoire (Ayotte et al., 2002). Ces marqueurs comportementaux seraient expliqués par une perturbation spécifique du traitement des hauteurs (i.e., *pitch*), central à l'émergence des difficultés musicales observées dans l'amusie (Hyde & Peretz, 2004).

Au cours de leurs recherches pionnières, Hyde et Peretz (2004) ont en effet identifié que les difficultés découlant de l'amusie étaient attribuables à un problème de discrimination des fines variations de hauteurs dans un contexte acoustique. Dans leur étude, dix amusiques ainsi que leurs contrôles appariés ont complété une tâche de type *oddball*. Ceux-ci devaient déterminer si le quatrième son d'une séquence de cinq sons était identique ou différent des autres sons de la séquence, typiquement appelés sons *standards*. Dans la moitié des séquences, tous les sons étaient identiques, et dans l'autre, le quatrième son était soit plus aigu soit plus grave de 25 à 300 cents (où 100 cents correspondent à 1 demi-ton). Dans une seconde tâche similaire, le changement apporté au 4^e son était rythmique plutôt que lié à la hauteur, et variait entre 8 et 16% de l'intervalle entre les sons (ITI; *Inter-tone interval*). Les résultats de cette étude montrent que les amusiques ont de la difficulté à détecter les changements de hauteur inférieurs à 200 cents (2 demi-tons), alors que les contrôles y arrivent facilement. De plus, la performance des amusiques était comparable à celle des contrôles dans la tâche de détection des variations rythmiques, appuyant l'idée que l'amusie découle d'une difficulté à discriminer des fines variations de hauteurs.

L'inhabilité des amusiques à détecter les déviations inférieures à 2 demi-tons implique que ceux-ci ne parviennent pas à identifier les fausses notes qui violent la régularité tonale propre à la musique occidentale. La majorité de la musique occidentale est considérée tonale

comme elle est composée en respectant des règles qui régissent les relations entre les notes choisies dans une mélodie (ex. gamme en mode majeur ou mineur), et est organisée autour d'une note principale appelée « tonique ». À l'opposé, la musique atonale n'obéit pas nécessairement aux règles hiérarchiques de la musique tonale, et est souvent composée de manière à pouvoir aller à l'encontre d'attentes musicales habituelles, en utilisant par exemple la dissonance.

Plus précisément la musique occidentale est construite de douze sons (ou notes): Do, Do#(Réb), Ré, Ré#(Mib), Mi, Fa, Fa#(Solb), Sol, Sol#(Lab), La, La#(Sib) et Si (voir aussi Tillmann et al., 2003). Le plus petit intervalle possible entre ces notes est 1 demi-ton (ou la distance entre une note blanche et noire consécutives sur un clavier de piano). Ces douze notes peuvent être combinées en groupes de sept, ce qu'on appelle une gamme, et chaque note peut être associée à des accords (ex., Do majeur correspond à Do-Mi-Sol). Dans le système tonal, les notes d'une gamme et leurs accords associés forment un autre niveau d'organisation : les clefs (i.e., *keys* en anglais). Ainsi, les sept notes qui constituent une gamme seront considérés comme *in-key*, alors que les cinq sons restants seront considérés comme *off-key* (ou *out-of-key*). Si la distance entre la note d'une gamme et un autre son est plus petite qu'un demi-ton, ce son sera considéré comme anormal ou « désaccordé » dans la musique tonale, soit *out-of-tune* (aussi parfois appelé *mistuned*). La même logique s'applique aux accords qui peuvent également être *in-key*, *off-key* ou *out-of-tune*. De ce fait, comme les changements tonals présents au sein de mélodies occidentales sont fréquemment inférieurs au seuil de détection anormalement élevé des amusiques, ceci suggère qu'ils n'accèdent pas à une partie essentielle de la structure musicale, pouvant nuire au développement des connaissances élémentaires de la structure de la musique (Peretz, 2016; Tillmann, Bharucha, & Bigand, 2000).

Une récente méta-analyse de quarante-deux études sur l'amusie congénitale suggère que le déficit acoustique des amusiques, soit l'inhabilité à détecter les fines variations de hauteurs, est responsable du déficit musical (Vuvan et al., 2015). En effet, les auteurs démontrent que l'ampleur de l'atteinte du traitement de la hauteur en contexte acoustique (ex., tâche *oddball*) est reliée à l'ampleur de l'atteinte du traitement de la hauteur en contexte musical (ex., MBEA) chez un même individu. Ceci suggère la présence d'un lien entre le traitement acoustique et musical des hauteurs, et donc que le déficit observé dans l'amusie se situe tant au niveau acoustique que musical (Vuvan et al., 2015). Par ailleurs, mentionnons toutefois que bien qu'il soit probable que la plupart des cas d'amusie congénitale découlent d'un déficit du traitement des hauteurs en contexte acoustique, certains individus présentent une difficulté spécifique du traitement des hauteurs en contexte musical sans atteinte en contexte acoustique, suggérant une hétérogénéité des phénotypes dans la population amusique (Vuvan et al., 2015).

Un déficit de traitement des fines variations de hauteurs constitue la manifestation observable de l'amusie mais ne constitue pas la racine fonctionnelle du trouble; il s'agit plutôt d'une absence de détection *consciente* des fines variations de hauteur, qui sont pourtant bien perçues par le cerveau amusique. La prochaine section vise à documenter les corrélats neuronaux de l'amusie afin de mieux expliquer ce trouble tout en introduisant brièvement deux des quatre techniques employées dans cette thèse : l'électroencéphalographie (EEG) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

Corrélat neuronal

Électrophysiologie de l'amusie congénitale : un trouble d'accès conscient

Bien que les amusiques ne parviennent pas à rapporter la présence de changements de hauteurs inférieurs à 200 cents (2 demi-tons; Hyde & Peretz, 2004), leurs cerveaux, pour leurs parts, arrivent tout aussi bien que ceux d'individus normaux à traiter des variations de hauteurs encore plus subtiles comme 1/8 de ton (Hyde et al., 2011; Moreau, Jolicœur, & Peretz, 2009; Peretz, Brattico, Järvenpää, & Tervaniemi, 2009). Ce phénomène est mieux connu dans la littérature sous l'expression anglaise de *perception without awareness*, ou perception sans accès conscient, en traduction libre. Cette constatation a entre autres été rendue possible grâce à l'utilisation de potentiels évoqués, enregistrés par EEG.

Les potentiels évoqués sont des composantes électriques générées par le cerveau et reliées à un évènement exogène (sensoriel) ou endogène (cognitif) défini (Luck, 2014). Ils sont mesurables à partir de l'enregistrement EEG d'un participant, capté par des électrodes installées sur le cuir chevelu selon des conventions de placement précis. Le signal est par la suite amplifié et les différences de voltages dans le temps peuvent être représentées sur un graphique. L'EEG a l'avantage de posséder une excellente résolution temporelle, permettant ainsi l'examen minutieux de la dynamique des réponses cérébrales.

Peretz et al. (2005) ont été les premiers à employer les potentiels évoqués afin de caractériser les réponses cérébrales liées au traitement anormal des hauteurs dans l'amusie. Dans cette étude, des participants amusiques ainsi que leurs contrôles appariés ont complété la même tâche comportementale de type *oddball* décrite précédemment (i.e., Hyde & Peretz, 2004), pendant laquelle leur activité EEG était enregistrée. Les résultats obtenus n'ont révélé

aucune différence de l'amplitude de la composante N1 entre les amusiques et les contrôles, peu importe la magnitude du son déviant situé entre 25 et 300 cents. Cette composante négative et précoce du traitement auditif a été associée à l'activation neuronale obtenue en réponse aux caractéristiques physiques des sons présentés (Näätänen, 1992). Son amplitude maximale a lieu environ 100 ms après la présentation d'un son, sa distribution est fronto-centrale, et ses générateurs neuronaux se situeraient dans le cortex auditif (Näätänen, 1992; Scherg, Vajsar, & Picton, 1989). Les résultats de l'étude de Peretz et al. (2005) ont donc permis d'émettre l'hypothèse que le fonctionnement du cortex auditif des amusiques est préservé (i.e., N1 normale), et que les anomalies présentes dans l'amusie seraient alors ultérieures à celui-ci.

Cette idée de perception préservée a également été corroborée par une étude électrophysiologique de négativité de discordance (*mismatch negativity* (MMN)) dans laquelle l'intégrité du traitement pré-attentionnel des fines variations de hauteurs en contexte acoustique a été révélée chez les amusiques (Moreau et al., 2009). La MMN est un potentiel évoqué qu'on observe fréquemment dans les paradigmes *oddball* qui sont constitués d'une longue séquence de sons standards homogènes, occasionnellement interrompus par un changement acoustique comme un son déviant. La MMN est caractérisée par une déflexion négative automatique qui survient environ de 150 à 250 ms après la présentation d'un son déviant, et elle s'obtient en soustrayant la réponse évoquée par le son standard à celle du son déviant (Näätänen, Paavilainen, Rinne, & Alho, 2007; Tiitinen, May, Reinikainen, & Näätänen, 1994). Elle reflète la détection pré-attentive d'un changement auditif (i.e., la MMN est observée même si l'attention des participants n'est pas dirigée sur l'environnement auditif), sa distribution est principalement fronto-centrale, et ses générateurs principaux seraient situés

dans le cortex auditif, bien que des générateurs frontaux aient aussi été identifiés (Deouell, 2007; Näätänen et al., 2007; Tiitinen et al., 1994). Ainsi, les résultats de Moreau et al. (2009) ont indiqué la présence d'une MMN similaire chez les amusiques et les contrôles pour des sons déviants d'aussi peu que 25 cents (1/8 de ton) d'un son standard, et ce, même si ce déviant est typiquement mal détecté consciemment par les amusiques (Moreau et al., 2009; Peretz et al., 2005).

La perception préservée de fines variations de hauteurs qui a été identifiée chez les amusiques en contexte acoustique (i.e., N1, MMN) est également présente en contexte mélodique. Ceci a été démontré par la présence d'une autre composante négative précoce appelée *Early Right Anterior Negativity* (ERAN; Koelsch, 2011; Koelsch & Siebel, 2005), évoquées chez des amusiques dans une tâche mélodique (Peretz et al., 2009). Ce potentiel évoqué, analogue à la MMN en contexte acoustique, est associé à la violation de séquences auditives plus complexes basées sur le système tonal occidental (i.e. organisé autour d'une tonique et respectant les relations hiérarchiques entre les notes) comme des mélodies ou des progressions d'accords (Koelsch, 2009, 2011; Koelsch & Siebel, 2005). L'ERAN survient entre 150 et 350 ms après la présentation d'un accord déviant, et son amplitude est maximale aux électrodes antérieures droites (Koelsch, 2009). De plus, son générateur principal serait situé dans le girus frontal inférieur droit (Maess, Koelsch, Gunter, & Friederici, 2001), mais des contributions additionnelles à l'ERAN proviendraient également du STG et du cortex prémoteur ventrolatéral (Koelsch, 2006). Ainsi, dans l'étude de Peretz et collaborateurs (2009), huit amusiques ainsi que neuf contrôles appariés ont complété une tâche durant laquelle ils devaient détecter si un son déviant était présent à l'intérieur de mélodies. Le son déviant pouvait soit être désaccordé de 1/4 de ton (i.e., *out-of-tune*; jugé anormal dans la

musique tonale et atonale par des musiciens et non-musiciens; Umemoto, 1990) ou appartenir à une autre tonalité musicale que celle de la mélodie dans laquelle elle était insérée (i.e., *out-of-key*). Les résultats ont révélé la présence d'une ERAN chez les amusiques en réponses aux plus petites violations (sons *mistuned*), supportant donc l'idée que ceux-ci sont équipés du système neuronal essentiel à la perception des fines différences de hauteurs.

Par ailleurs, ces réponses électriques précoces (i.e., N1, MMN, ERAN) sont cohérentes avec la réponse BOLD (*Blood Oxygen-Level Dependent*) obtenue en IRMf chez des amusiques suivant l'écoute de mélodies composées de sons purs variant de 0 à 2 demi-tons (Hyde et al., 2011). Une augmentation positive et linéaire de la réponse BOLD en fonction de la grandeur de l'intervalle entre deux sons a en effet été identifiée dans les cortex auditifs bilatéraux des amusiques et des contrôles, même pour les très fines variations de hauteurs de l'ordre de 1/8 de ton (Hyde et al., 2011).

Jusqu'à présent, nous avons démontré que le cerveau amusique arrive à traiter les fins changements de hauteurs, tel que révélé par la présence de réponses électriques précoces préservées, ainsi qu'une activation cérébrale du cortex auditif comparable à celle de contrôles. Or, tel qu'argumenté précédemment, les amusiques n'arrivent pas à détecter consciemment la présence de ces variations de hauteurs et ce phénomène est associé à une réponse électrique atypique du complexe N2-P3. En effet, la composante P3 est absente chez les amusiques en réponse à des variations de hauteurs inférieures à un demi-ton alors qu'elle est observée chez les contrôles (Peretz et al., 2005). En revanche, pour les variations de hauteurs plus grandes soit de 200 cents, le cerveau amusique génère une P3 plus ample que les contrôles en plus d'une N2, ce qui n'est pas observé chez les contrôles (Peretz et al., 2005).

Le complexe N2-P3 a préalablement été associé aux processus de catégorisation des stimuli (Luck, 2014), et la composante P3b (aussi communément appelée simplement P3) reflèterait plus particulièrement la détection consciente d'un son déviant comme elle a été reliée aux processus d'allocation attentionnelle et de mémoire de travail (Moreau, Jolicœur, & Peretz, 2013). Celle-ci est maximale aux électrodes pariétales (par opposition à la P3a maximale aux électrodes frontales), et son amplitude est liée aux probabilités d'occurrence d'un changement; un changement rare et imprévisible engendrera une composante plus ample (Polich, 2007). La P3 se produit typiquement entre 300 et 600 ms, et sa latence est associée à la difficulté de catégorisation du stimulus (McCarthy & Donchin, 1981; Polich & Kok, 1995). Ainsi, il a été proposé que l'absence de P3 chez les amusiques serait le reflet d'une dysfonction des processus conscients de traitement des fines variations de hauteurs. De plus, la présence du complexe N2-P3 chez les amusiques en réponse aux grandes variations de hauteurs serait attribuable à un phénomène de rareté; les déviants subtils et non perçus agissent comme sons standards chez eux, diminuant la probabilité d'occurrence de sons déviants pouvant être adéquatement détectés (Moreau et al., 2013). En outre, comme la P3 dans les tâches de type *oddball*, les violations mélodiques génèrent aussi une réponse plus tardive reliée aux processus d'allocation attentionnelle. Cette réponse, qui correspond à la composante P600, reflèterait l'intégration des hauteurs dans un contexte tonal (Besson & Faïta, 1995; Brattico, Tervaniemi, Näätänen, & Peretz, 2006; Zendel, Lagrois, Robitaille, & Peretz, 2015).

Pour terminer, mentionnons que des anomalies sur le plan du traitement précoce de l'information auditive, et plus précisément de la composante magnétique N100m, ont été identifiées dans une étude récente en magnétoencéphalographie (MEG) (Albouy et al., 2013). Il a en effet été démontré que cette composante, analogue à la N1, était réduite avec une

latence plus tardive chez des amusiques en comparaison de contrôles, en réponse à des stimuli mélodiques composés de sons de piano. Bien que ces résultats modulent la robustesse des conclusions tirées dans de nombreuses études quant à l'intégrité des processus de traitement précoce de l'information auditive dans l'amusie, ils devront être reproduits dans des études subséquentes afin de s'assurer qu'ils reflètent bien une manifestation réelle de l'amusie.

Rôle et anomalies du réseau fronto-temporal droit : la contribution de l'IRM

Chez le sujet normal, l'IRMf, grâce à son excellente résolution spatiale, a été utilisée afin d'investiguer les régions cérébrales spécifiquement activées lors de tâches acoustiques de type *oddball*. Il a été démontré que plusieurs régions sont activées par la présentation de sons déviants. Ces régions incluent les STG bilatéraux, l'IFG droit ainsi l'IPL droit (Molholm et al., 2005; Opitz et al., 2002; Schönwiesner et al., 2007). De plus, le STG droit serait plus sensible aux changements de hauteurs que le STG gauche (Hyde, Peretz, & Zatorre, 2008), ce qui est cohérent avec la notion que le cortex auditif droit possède une meilleure résolution spectrale que le gauche (Schönwiesner, Rübsem, & Von Cramon, 2005; Zatorre & Belin, 2001).

Le STG droit serait aussi spécifiquement impliqué dans le traitement musical en comparaison du traitement acoustique (Liégeois-Chauvel, Peretz, Babai, Laguitton, & Chauvel, 1998; Nan & Friederici, 2013; Peretz, 1990; Zatorre, Evans, & Meyer, 1994). Par exemple, Zatorre et al. (1994) ont indiqué que l'écoute de mélodies, relatif à des séquences de bruit apparié, résultait en une augmentation de l'activité dans la région supérieure temporale droite et occipitale droite. Ils ont ainsi conclu en la présence d'un système neuronal situé dans le cortex supérieur temporal associé à l'analyse perceptuelle de mélodies. Également, Liégeois-Chauvel et al. (1998) ont rapporté qu'une cortectomie du lobe temporal droit

(prodiguée en raison d'une épilepsie résistante au traitement) affectait le traitement du contour et de l'intervalle lors de la discrimination de mélodies, alors que l'ablation du lobe temporal gauche ne perturbait que le traitement de l'intervalle, et non du contour. Autrement en contexte musical, la présentation d'accords déviants serait associée à une augmentation bilatérale de l'activité dans le STG et l'IFG (Koelsch, 2011; Koelsch & Siebel, 2005; Tillmann et al., 2003).

Au cours de la dernière décennie, l'IRM a également été utilisée dans l'examen du cerveau amusique. Par l'entremise de ses différentes formes, dont l'IRMf, l'IRM de diffusion et l'IRM anatomique, cette technique a permis l'identification d'anomalies anatomiques et fonctionnelles qui se situent, pour la majeure partie, au sein du réseau fronto-temporal droit. Ces anomalies touchent les régions cérébrales qui sont typiquement activées lors du traitement de sons déviants. Les dysfonctions associées aux structures de ce réseau, incluant la transmission de l'information entre celles-ci, sont présentement considérées comme étant responsables de la manifestation de l'amusie comme elles entraveraient l'accès conscient au matériel tonal encodé dans le cortex auditif.

Deux régions seraient principalement touchées, soit l'IFG (correspondant aux aires de Brodmann (BA) 44, 45 et 47) et le cortex auditif incluant le STG (correspondant à BA 22). D'abord, une réduction de la concentration de la matière blanche et une augmentation de la concentration de la matière grise ont été observées dans l'IFG droit grâce à la technique de la volumétrie par voxel (*voxel-based morphometry* (VBM)) appliquée sur des images structurelles acquises chez des amusiques, relatif à des sujets contrôles (Hyde et al., 2006). Les auteurs ont constaté une corrélation positive entre la concentration de la matière blanche dans l'IFG droit et la performance lors de tâches de discrimination mélodique chez ces amusiques

(Hyde et al., 2006). Ces résultats suggèrent que l'intégrité de la matière blanche dans les régions frontales droites est un facteur important dans l'acquisition de compétences musicales normales (Hyde et al., 2006). De plus, dans une étude subséquente, une épaisseur corticale accrue a été retrouvée au niveau de l'IFG droit et du cortex auditif droit chez les mêmes amusiques (Hyde et al., 2007). Selon les auteurs, ces différences d'épaisseur corticale suggèrent la présence de malformations corticales dans le cerveau amusique, pouvant par exemple être liées à une migration neuronale anormale, qui auraient pu compromettre le développement du réseau fronto-temporal droit (Hyde et al., 2007).

Les mêmes anomalies structurelles de matière blanche et grise de l'IFG ont été identifiées par une étude plus récente ayant également employé la technique VBM chez des amusiques (Albouy et al., 2013). Cependant, les résultats de cette étude indiquent une diminution de la concentration de la matière grise au niveau du STG droit en comparaison aux contrôles, ce qui contraste avec les données d'épaisseur corticale plus grandes trouvées par Hyde et al. (2007) chez des amusiques. Albouy et al. (2013) attribuent ces divergences à des différences méthodologiques entre les deux études (VBM vs. analyses d'épaisseur corticale). En effet, il a été préalablement démontré qu'il est possible d'observer une atrophie volumétrique du cortex liée à une diminution de la surface corticale en dépit d'une épaisseur corticale accrue chez les mêmes participants (Park et al., 2009). Ceci suggère donc que les deux méthodes puissent être complémentaires en ce sens où elles documentent différemment les mêmes altérations morphologiques (Park et al., 2009). Néanmoins, les résultats de Hyde et al. (2007) ainsi qu'Albouy et al. (2013) pointent vers le même constat du cerveau amusique, soit qu'il existe des anomalies structurelles au niveau du STG droit et que celles-ci sont liées à la concentration et l'organisation de la matière grise.

En plus des anomalies structurelles retrouvées dans l'IFG et le cortex auditif, une diminution de la densité des fibres du faisceau arqué supérieur droit a été observée chez des amusiques relatif à des contrôles à l'aide de l'imagerie par diffusion de tenseur (*Diffusion tensor imaging* (DTI)) (Loui et al., 2009; Wilbiks et al., 2016). De plus, une forte corrélation négative entre la densité de fibres retrouvées dans les branches supérieure et inférieure du faisceau arqué droit et le seuil de discrimination de hauteurs a été relevée tant chez les amusiques que les contrôles (Loui et al., 2009).

Ces résultats suggèrent donc que la transmission de l'information entre les régions frontales et temporales droites est perturbée. Mentionnons par ailleurs que cette idée est supportée par l'existence de différences fonctionnelles entre amusiques et contrôles. Par exemple, une connectivité fonctionnelle réduite a été observée entre l'IFG et le cortex auditif droit (Albouy et al., 2013; Albouy, Mattout, Sanchez, Tillmann, & Caclin, 2015; Hyde et al., 2011; Lévêque et al., 2016) ainsi qu'une augmentation de la connectivité entre les cortex auditif gauche et droit (Hyde et al., 2011; Albouy et al., 2015). Mis ensemble, ces résultats suggèrent qu'une anomalie dans le traitement récurrent de l'information (*Recurrent anomalous processing*) entre l'IFG droit et le cortex auditif droit pourrait être responsable de la manifestation de l'amusie congénitale (Peretz, 2016).

Anomalie du traitement récurrent dans le réseau fronto-temporal droit

Jusqu'à présent, l'emploi de techniques d'imagerie (ex., EEG, IRM) appliquées à l'étude des corrélats neuronaux sous-tendant l'amusie a révélé que le trouble pourrait être corolaire à l'un des deux phénomènes suivants : (1) un déficit de connectivité fronto-temporal ou (2) une dysfonction du cortex frontal (Chen & Yuan, 2016).

En effet, tel que discuté précédemment, le cortex auditif des amusiques possède une sensibilité normale aux fines variations de hauteurs, tel que démontré par des réponses cérébrales électriques précoces préservées (i.e., N1, MMN, ERAN; ex., Peretz et al., 2005; Moreau et al., 2009, Zendel et al., 2015). De plus, dans étude récente en IRMf, l'activation du cortex auditif d'amusiques en réponse à des sons harmoniques et des bruits de fréquence appariés était comparable à celui de contrôles dans son étendue, sa sélectivité et son emplacement anatomique (Norman-Haignere et al., 2016). Conséquemment, bien que cette région présente des anomalies structurelles comme des atypies au plan de la densité de matière blanche et grise, il est peu probablement que l'amusie découle de déficits présents dans le cortex auditif.

Ainsi, une première hypothèse est que l'amusie provient d'une dysfonction des régions frontales droites. Par exemple, Hyde et collaborateurs (2011) ont identifié une désactivation anormale de l'IFG droit dans une tâche d'écoute acoustique passive chez des amusiques. De plus, Albouy et collaborateurs (2013) ont rapporté une diminution des ondes gamma (*low gamma oscillations*) dans le cortex dorso-latéral préfrontal droit d'amusiques, lors de la période de rétention d'une tâche de mémoire de travail musicale. Dans cette tâche, les participants devaient comparer deux mélodies composées de six sons de piano, espacées d'une période de rétention de deux secondes. Ils devaient déterminer si les mélodies étaient identiques ou différentes. Ceci suggère donc la possibilité d'une dysfonction touchant spécifiquement du cortex dorso-latéral préfrontal.

Une seconde hypothèse est que l'amusie est le résultat d'une perturbation de la transmission de l'information provenant de la région inférieure frontale droite au cortex auditif (voir Figure 1). Ainsi, l'information en provenance de l'IFG, dont le rôle est d'amplifier et

d'affiner le traitement auditif du STG (Opitz et al., 2002), ne serait pas acheminée adéquatement au STG. Ceci aurait un impact délétère sur la perception consciente des fines variations de hauteurs et le maintien en mémoire de travail. Un système musical fonctionnel serait donc tributaire de l'efficacité de ce processus *top-down*, et donc d'un mécanisme cognitif adéquat de rétroaction sur les changements présents dans l'environnement auditif.

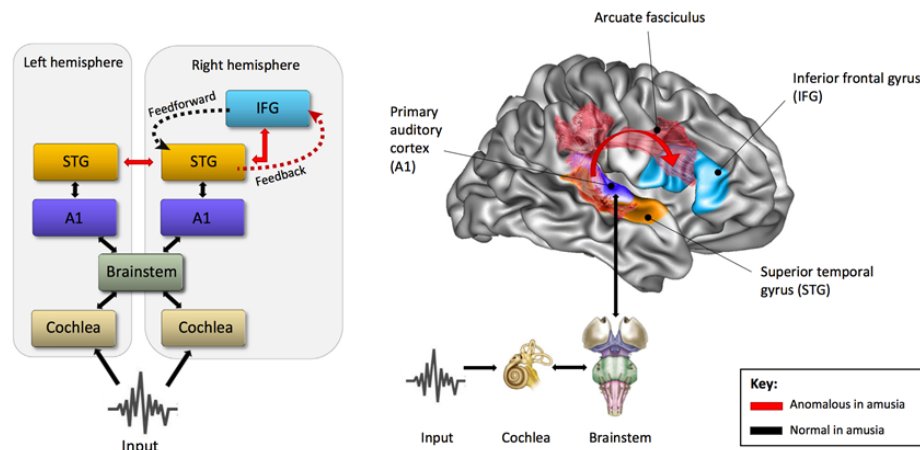


Figure 1. Anomalie du traitement récurrent dans le réseau fronto-temporal droit

En conclusion, les données d'imagerie présentées dans les sections précédentes suggèrent que la structure du cerveau amusique est différente de celle de normaux, et en particulier au sein du réseau fronto-temporal droit. Or, jusqu'à présent, ces études ont été de nature corrélationnelle; en comparant les différences entre un groupe d'amusiques et leurs contrôles appariés, on déduit que les divergences entre les groupes sont la résultante du déficit musical. Une avenue prometteuse qui permet d'établir un lien de causalité entre les manifestations de l'amusie et des régions cérébrales précises consiste en l'utilisation de techniques de neuromodulation, comme elles permettent d'intervenir directement sur le fonctionnement de ces régions.

Neuromodulation

Cette section vise à aborder la pertinence des techniques de neuromodulation dans l'étude des mécanismes cérébraux sous-tendant l'expression de l'amusie congénitale. Elle vise également à introduire les deux autres techniques employées dans cette thèse : la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) ainsi que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS).

Stimulation magnétique transcrânienne

La TMS a été popularisée au début des années 1980 et son fonctionnement repose sur le principe d'induction électromagnétique (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985; Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007). Son utilisation nécessite l'emploi d'une bobine électromagnétique composée de fils de cuivre, fréquemment appelée *coil* en anglais, qui agit comme un conducteur. Lorsqu'un courant électrique passe à travers la bobine, un bref champ magnétique est généré à l'endroit où les fils se croisent, et ce champ magnétique à son tour induit un courant électrique dans un second conducteur. Ainsi, lorsqu'un tel champ magnétique pénètre le crâne d'un sujet, il produit un courant électrique dans le tissu cérébral puis une dépolarisation des neurones situés dans le champ magnétique. En appliquant une stimulation TMS sous la forme de pulsations répétées (*repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS)), il est possible de moduler l'excitabilité corticale d'une région spécifique, soit en l'augmentant ou en la diminuant, et d'induire des changements qui perdurent au-delà de l'arrêt de la stimulation (Pascual-Leone, 1999; Wagner et al., 2007). La rTMS consiste en l'emploi de pulsations à basses (1-2 Hz) ou hautes (5-20 Hz) fréquences. De manière générale, la stimulation à basse fréquence réduit l'excitabilité corticale alors que la stimulation à haute

fréquence augmente l'excitabilité. L'application d'un grand nombre de pulsations est habituellement nécessaire afin de produire des changements d'excitabilité corticale prolongés. Mentionnons toutefois qu'il est plus ardu de développer des protocoles dont le but est d'induire une augmentation de l'excitabilité en raison du risque accru de convulsions lié à l'emploi de la rTMS à haute fréquence (Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009). Par ailleurs, le développement relativement récent d'un paradigme découlant de la rTMS, appelé *theta burst stimulation* (TBS), a permis de contourner certains inconvénients liés à la rTMS en proposant, entre autres, des durées d'application de pulsations plus courtes et à intensité plus faible, et donc moins inconfortable pour le sujet (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005; Paulus, Peterchev, & Ridding, 2013). La TBS utilise des séries de pulsations à haute fréquence (50 Hz) appliquées à intervalle de 200 ms (5 Hz). Lorsqu'appliquées de manière continue (i.e., *continuous theta burst stimulation* (cTBS)) ce paradigme permet d'induire une diminution prolongée de l'excitabilité corticale. Il permet aussi une augmentation prolongée de l'excitabilité corticale lorsque utilisé de façon intermittente (*intermittent TBS* (iTBS)). Par exemple, une séquence de 300 pulsations cTBS réparties sur une durée de 20 secondes produirait une inhibition corticale d'une durée de 20 minutes (Huang et al., 2005). Cette fenêtre temporelle serait suffisante à une collecte de données, tout en limitant l'inconfort qu'occasionnerait une séquence de cTBS plus longue mais dont les effets inhibiteurs prolongés ne seraient pas nécessaires.

Stimulation transcrânienne à courant direct

Des modulations de l'activité du cerveau induites par un faible courant électrique ont été documentées pour la première fois dans les années 1800. En effet, l'utilisation de courants électriques de faible amplitude (0.5-2 mA) permet de moduler la fréquence de décharge de

neurones individuels dans le cerveau (Nitsche & Paulus, 2000). Ce faisant, l'excitabilité corticale peut être altérée (Stagg & Nitsche, 2011). Pour ce faire, un courant électrique faible et constant traverse le cerveau entre deux électrodes placées sur le cuir chevelu. Le courant pénètre le cerveau par l'anode et le quitte par la cathode. La stimulation sera dite *anodale* ou *cathodale* en fonction de quelle électrode sera placée sur la région cible. Lorsqu'une stimulation anodale est administrée, une augmentation de l'excitabilité corticale peut être observée, alors qu'une stimulation cathodale crée un effet d'inhibition, et permet une désactivation transitoire locale (Nitsche & Paulus, 2000). Bien que le courant ne génère pas de potentiels d'action, il modifie le potentiel neuronal transmembranaire ce qui influence le niveau d'excitabilité et module le rythme de décharge des neurones individuels (Nitsche et al., 2005; Sparing & Mottaghy, 2008). Comme pour la rTMS, les changements induits par la tDCS peuvent perdurer suite à l'arrêt de la stimulation, en fonction de la durée de celle-ci (Nitsche & Paulus, 2001; Priori, 2003).

Avantages et inconvénients

Lorsque l'on compare la rTMS et la tDCS, certains avantages et inconvénients propres à chacune des techniques en ressortent. Mentionnons toutefois qu'en raison de différences importantes sur le plan de leurs mécanismes d'action, elles ne peuvent pas être directement comparées. Par exemple, la tDCS ne génère pas de potentiel d'action alors qu'il est possible de le faire avec la rTMS, ce qui implique différents effets physiologiques. Néanmoins, la rTMS produirait une stimulation plus focale que la tDCS, surtout lorsqu'une bobine en forme de huit est utilisée (Sparing & Mottaghy, 2008). En effet, en utilisant des modèles d'approximation sphérique, il a été estimé que la résolution spatiale de la rTMS est de l'ordre de centimètres, soit d'environ 1 à 2 cm (Bohning, He, George, & Epstein, 2001). À l'opposé,

les électrodes utilisées en tDCS possèdent une surface relativement large variant entre 20-35 cm², ce qui limite la focalité de la stimulation (Sparing & Mottaghy, 2008). De plus, la rTMS permet également d'atteindre des régions plus distantes dans le cerveau si elles sont fonctionnellement connectées à la région stimulée (Pascual-Leone, Walsh, & Rothwell, 2000). Également, l'ajout d'une condition contrôle placebo, dite *sham*, est plus aisément accompli en tDCS qu'en rTMS, comme les participants ne ressentent typiquement pas la sensation du courant électrique qui leur est administré, en raison de sa faible densité. En revanche, la stimulation rTMS est généralement bien perçue comme les pulsations sur le cuir chevelu engendrent une stimulation tactile. En fonction de la région stimulée et de l'intensité sélectionnée, la rTMS peut aussi générer de légers spasmes musculaires temporaires, pouvant par ailleurs contribuer à l'apparition de maux de tête ou de douleurs locales.

L'apport de la neuromodulation dans l'étude de l'amusie congénitale

À ce jour et à notre connaissance, il existe peu d'études ayant employé des techniques de neuromodulation pour tirer des conclusions sur les relations causales entre des régions cérébrales (surtout le cortex auditif) et des tâches auditives. Trois études sont pertinentes à l'étude de l'amusie et sont rapportées dans cette section. D'abord, Loui et al. (2010) ont observé une diminution significative de la performance de normaux dans une tâche de reproduction vocale d'intervalles musicaux suite à une stimulation tDCS cathodale (inhibitrice), suggérant qu'il est possible d'induire des caractéristiques de l'amusie via la rétro-ingénierie. Dans cette étude comprenant neuf participants, une stimulation tDCS cathodale de 2 mA était d'abord administrée aux participants pendant 20 minutes lors de quatre sessions séparées. Chaque session était associée à un site de stimulation différent, soit (1) STG

postérieur gauche, (2) IFG postérieur gauche, (3) STG postérieur droit et (4) IFG postérieur droit. Une condition *sham* a également été appliquée sur les mêmes sites, mais le courant a été arrêté progressivement après 30 secondes de stimulation. Suite à la séance de stimulation, des sons purs correspondant au registre vocal préalablement établi chez chaque participant leur étaient présentés, et variaient de -3 à 3 demi-tons par rapport au centre de leur registre vocal. Après la présentation de chaque son pur, les participants devaient reproduire le son en le fredonnant (i.e. *humming*) et une mesure de déviation du son fredonné par rapport au son cible était calculée en cents. Les analyses ont montré un effet délétère de la stimulation tDCS, en comparaison à la stimulation *sham*, sur les habiletés de reproduction vocale des hauteurs lorsque la stimulation tDCS était appliquée sur l'IFG postérieur gauche ($p = .05$), ainsi que marginalement sur le STG postérieur droit ($p = .06$). Bien que l'absence d'effet sur les autres sites ait été inattendue, les auteurs proposent que l'IFG gauche aurait pu être particulièrement recruté dans cette tâche en étant impliqué dans la sélection et l'exécution du plan moteur.

Dans une étude subséquente, Mathys et al. (2010) ont utilisé la stimulation tDCS cathodale (inhibitrice) et anodale (excitatrice) sur le cortex auditif (i.e. *Heschl gyrus*) des hémisphères gauche et droit de sujets normaux. Le but était d'évaluer si un effet de stimulation pouvait être observé dans une tâche de discrimination de hauteurs en comparaison à une stimulation *sham*. Les résultats ont démontré que la stimulation cathodale a eu un effet délétère sur la performance des participants, avec un effet plus important après la stimulation de l'hémisphère droit que gauche. Aucun effet de la stimulation anodale n'a été observé. Dans cette étude, les participants étaient répartis en trois groupes (i.e. cathodal (N=10), anodal (N=11) et *sham* (ou cathodal-contrôle) (N=4)), et devaient déterminer si deux sons purs étaient identiques ou différents. Le cas échéant, ils devaient indiquer si ce son était plus aigu ou grave

que le premier. Les différences de sons variaient de 1.56 à 400 cents. Les participants dans chaque groupe recevaient une stimulation *sham* similaire à celle décrite dans l'étude précédente, et leurs deux hémisphères étaient stimulés lors de séances séparées (montage groupes anodal et cathodal - électrode active (anodale/cathodale) : cortex auditif, électrode contrôle : région supra orbitaire controlatérale; montage groupe cathodal-contrôle – électrode cathodale : lobe occipital, électrode contrôle : placé aléatoirement (i.e. à gauche ou à droite) sur la région supra orbitaire). Ainsi, cette étude suggère qu'il est possible d'interférer avec les habiletés de discrimination de hauteurs suite à une stimulation tDCS cathodale de 2 mA pendant 25 minutes sur le cortex auditif, et que cet effet était plus marqué suite à la stimulation de l'hémisphère droit que gauche. Finalement, il a été possible d'observer que la stimulation anodale n'a pas produit l'effet opposé, soit d'augmenter les habiletés de discrimination des participants.

Plus récemment, Schaal, Pfeifer, Krause et Pollok (2015) ont investigué la possibilité d'améliorer la mémoire pour les hauteurs (*pitch memory abilities* en anglais) d'amusiques en comparaison de contrôles. Leur prémisse se base sur la présence d'une réduction des oscillations gamma (30-40 Hz) dans le cerveau amusique lors de la phase de rétention de séquences de sons (Albouy et al., 2013). Schaal et collègues (2015) ont utilisé la tACS (*transcranial alternating current stimulation*), une technique dérivée de la tDCS qui induit un courant alternatif qui permettrait d'induire une fréquence d'oscillations neuronale spécifique (Hermann, Rach, Neuling, & Strüber, 2013). Ainsi, ces auteurs ont observé que l'application d'oscillations gamma à 35 Hz sur le cortex dorso-latéral préfrontal d'amusiques améliorerait leur performance dans une tâche mnésique auditive (indiquer si des séquences de sons purs étaient identiques ou différentes), en comparaison à un niveau de base. Aucun effet sur la

tâche contrôle en modalité visuelle n'a été observé, et aucun effet d'une stimulation tACS contrôle à 90 Hz n'a été relevé. Conséquemment, les résultats de cette étude suggèrent l'implication du cortex dorso-latéral préfrontal dans le maintien des hauteurs en mémoire, et suggèrent la présence d'un lien causal entre le dysfonctionnement du cortex dorso-latéral préfrontal et les déficits mnésiques liés à la hauteur dans l'amusie.

En somme, l'emploi de techniques de neuromodulation est particulièrement intéressant pour la compréhension des corrélats neuronaux et des processus cognitifs qui caractérisent l'amusie. D'une part, lorsqu'elles sont utilisées pour étudier le cerveau normal, elles contribuent à l'établissement d'un lien causal entre le fonctionnement d'une structure cérébrale impliquée dans le traitement sensoriel et cognitif lié à une tâche d'intérêt, ainsi que la performance de participants normaux à cette tâche. D'autre part, comme la tDCS ou la TMS permettent d'influencer l'activité corticale via des mécanismes s'apparentant à l'induction d'une plasticité cérébrale de manière non-invasive, ces techniques permettent d'investiguer si des changements d'excitabilité de régions altérées, comme dans l'amusie, engendre des bénéfices comportementaux. Elles constituent donc un outil intéressant à utiliser auprès d'individus présentant des troubles caractérisés par des anomalies de propagation de l'information, dans lesquels plusieurs structures cérébrales occupent des rôles différents.

Objectifs et hypothèses

Les objectifs généraux de la thèse sont de vérifier l'existence d'un lien de causalité entre le réseau fronto-temporal droit et l'expression comportementale et électrophysiologique de l'amusie lors de la détection de sons déviants en contexte acoustique et dans un contexte musical.

Objectifs et hypothèses de la première étude

L'objectif du premier volet de cette thèse était d'investiguer la possibilité d'induire des caractéristiques électrophysiologiques de l'amusie dans le cerveau normal via une perturbation transitoire des régions fronto-temporales droites. Pour ce faire, une stimulation tDCS cathodale (inhibitrice) a été appliquée séparément sur l'IFG droit et sur le cortex auditif droit de participants normaux. Leur activité EEG a été enregistrée avant et après la stimulation tDCS durant une tâche acoustique de détection de sons déviants, afin d'observer la dynamique de la réponse des potentiels évoqués.

Nos hypothèses étaient que l'application d'une stimulation cathodale sur l'IFG droit, relatif à une stimulation *sham*, entraînerait une réduction de la performance dans une tâche de détection de sons déviants, mais seulement pour les déviants dont la hauteur était plus petite que 2 demi-tons, le seuil perceptuel conscient des amusiques (Hyde & Peretz, 2004). Nous prédisions également que cet effet comportemental serait accompagné d'une réduction de l'amplitude de la composante P3 suivant la stimulation tDCS, en comparaison au niveau de base obtenu avant la stimulation. De plus, nous anticipions que l'application d'une stimulation cathodale sur le cortex auditif droit entraînerait une diminution de la performance peu importe la grandeur de la variation de hauteur, comme il a préalablement été démontré que la stimulation de cette région peut avoir un impact sur la discrimination de hauteurs en général (Mathys et al., 2010). Dans ce dernier cas, nous émettions aussi l'hypothèse que la stimulation du cortex auditif serait accompagné d'une réduction de l'amplitude de la composante N1, ce qui reflèterait la perturbation du traitement auditif général.

Objectifs et hypothèses de la seconde étude

L'objectif de la seconde étude était d'investiguer la présence d'une région cérébrale pouvant traiter préférentiellement les sons déviants dans un contexte musical plutôt qu'acoustique. L'amusie congénitale est un trouble musical dont l'origine est acoustique. Toutefois, une méta-analyse récente a suggéré l'existence d'une dissociation de phénotypes amusiques (Vuvan et al., 2015). D'une part, il est probable que la majorité des cas d'amusie congénitale soit effectivement attribuable à un déficit du traitement des hauteurs en contexte acoustique. Or, d'autre part, il existe des individus qui présentent une difficulté spécifique au traitement des hauteurs en contexte musical, sans atteinte en contexte acoustique, ce qui suggère une hétérogénéité des phénotypes dans la population amusique (Vuvan et al., 2015). Ainsi, dans le but de mieux comprendre ce qui est spécifique au traitement de la déviance en contexte musical plutôt qu'acoustique, l'activation cérébrale de participants normaux a été acquise via l'IRMf durant la détection de sons déviants dans ces deux contextes. Les patrons d'activation cérébrale ont ensuite été contrastés afin de connaître quelle(s) région(s) cérébrale(s) étai(en)t activée(s) de manière préférentielle durant la perception de déviations en contexte musical.

Nos hypothèses étaient que le traitement des sons déviants augmenterait bilatéralement le signal BOLD dans l'IFG et le STG, tant en contexte musical (appelé mélodique dans l'article 2) qu'acoustique (appelé non-mélodique). De plus, nous anticipions observer une augmentation de l'activation dans le STG droit durant la tâche mélodique en comparaison de la tâche non-mélodique, comme il a préalablement été démontré que cette région est impliquée spécifiquement dans le traitement musical (Liégeois-Chauvel et al., 1998; Nan & Friederici, 2013; Zatorre et al., 1994).

Chapitre II : Méthodologie et résultats

**Article 1: Modulation of electric brain responses evoked by pitch deviants
through transcranial direct current stimulation**

Isabelle Royal^{1,2,3}, Benjamin Rich Zendel^{2,4}, Marie-Ève Desjardins¹, Nicolas Robitaille²,
Isabelle Peretz^{1,2,3*}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, Québec, Canada

² International Laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), Université de
Montréal, Québec, Canada

³ Center of Research on Brain Language and Music (CRBLM), McGill University, Québec,
Canada

⁴ Faculty of Medicine, Division of Community Health and Humanities, Memorial University
of Newfoundland, Newfoundland, Canada

Soumis dans: Journal of Cognitive Neuroscience

Abstract

Congenital amusia is a neurodevelopmental disorder that is characterized by a difficulty detecting pitch deviation that is related to abnormal electrical brain responses. Abnormalities found along the right fronto-temporal pathway between the inferior frontal gyrus (IFG) and the auditory cortex (AC) are the likely neural mechanism responsible for the manifestation of amusia. To investigate the roles of these regions during the detection of pitch deviations, we applied cathodal (inhibitory) transcranial direct current stimulation (tDCS) over right frontal and right temporal regions during separate testing sessions. We recorded participants' electrophysiological (EEG) activity before and after tDCS stimulation while they performed a pitch change detection task. Relative to a sham condition, we show a decrease in P3 amplitude after cathodal stimulation over both frontal and temporal regions compared to pre-stimulation baseline. This decrease was associated with small pitch deviations (6.25 cents), but not large pitch deviations (200 cents). Overall, these results demonstrate that using tDCS to disrupt regions around the IFG and AC can induce temporary changes in evoked brain activity when processing pitch deviants. These changes are similar to those observed in amusia and provide causal support for the connection between P3 and fronto-temporal brain regions.

Key words: tDCS, EEG, congenital amusia, pitch, right fronto-temporal network

Introduction

The ability to perceive tonal structure in a melody is acquired implicitly through passive exposure to music throughout life. It is, however, estimated that about 1.5% of the population will never develop normal musical perception and production abilities (Peretz & Vuvan, 2016). This disorder is known as congenital amusia. One of the main defining features of amusia is a difficulty detecting small pitch changes, which are easily perceived by people without amusia. Neurophysiological studies of amusia suggest that the amusic pitch processing deficit arises from abnormalities along the right fronto-temporal pathway. These abnormalities lead to a brain that can detect small pitch change, but cannot become aware of that pitch change (e.g. Peretz, Brattico, Järvenpää, & Tervaniemi, 2009; Zendel, Lagrois, Robitaille, & Peretz, 2015). One limitation of the current research is that it is correlational. That is, people with amusia are compared to people without amusia. The goal of the current research is to determine if disrupting right frontal and right temporal regions using tDCS can induce pitch processing deficits and neurophysiological indices that mimic amusia.

Amusics fail to reliably detect the presence of deviations that are smaller than two semitones (200 cents; Hyde & Peretz, 2004), however, their brain can successfully track much smaller pitch changes (Moreau, Jolicœur, & Peretz, 2009). Evidence from event-related potential (ERP) studies suggests that amusics have a relatively normal early auditory response to small pitch changes of an eighth of a tone (25 cents) within an acoustic sequence, indexed by the presence of a mismatch negativity (MMN) and an auditory N1 component that are comparable to normal controls (Mignault Goulet, Moreau, Robitaille, & Peretz, 2012; Moreau et al., 2009; Omigie, Pearce, Williamson, & Stewart, 2013; Peretz, Brattico, & Tervaniemi,

2005). Further support comes from fMRI research that demonstrated that the blood oxygen-level dependent (BOLD) signal measured within the auditory cortex of amusics is similar to those of controls when listening to subtle pitch variations (i.e. 0-2 semitones or 0-200 cents; Hyde, Zatorre, & Peretz, 2011). In both groups, the signal increased linearly as a function of pitch distance, supporting the idea that the amusic brain can unconsciously track small pitch changes.

The difficulty in amusia lies in the awareness of small pitch deviants. This idea is supported by the fact that in amusia, normal early auditory responses to small pitch variations (i.e. MMN, N1) are not followed by a typical later positivity. Namely, the auditory P3 (or P600) component is absent in amusics when detecting pitch variations that are smaller than one semitone (100 cents) (Peretz et al., 2005). This component has previously been associated with the conscious detection of pitch changes, attention-dependent mechanisms and working memory (Moreau, Jolicœur, & Peretz, 2013; Peretz et al., 2005; Polich, 2007). In contrast, an enhanced N2-P3 complex is observed in amusics when processing large pitch deviance (i.e. larger than 200 cents), a phenomenon that has been described as an “overreaction” of the brain to the more salient stimuli in an oddball sequence (Moreau et al., 2013; Peretz et al., 2005).

Available evidence suggests that the pitch-discrimination deficit that is at the core of amusia is likely the result of an inadequate transmission of information along the fronto-temporal pathway or dysfunctions within this network (Chen & Yuan, 2016). Voxel based morphometry (VBM) studies have shown that, compared to controls, amusic individuals have reduced white-matter density as well as increased grey-matter density in the right inferior frontal gyrus (IFG) (Albouy et al., 2013; Hyde et al., 2007; Hyde, Zatorre, Griffiths, Lerch, & Peretz, 2006). Neuroanatomical studies have also discovered grey-matter anomalies in the

right superior temporal gyrus (STG) (Albouy et al., 2013; Hyde et al., 2007). Finally, connectivity is altered in amusics. Specifically, amusics present with reduced global connectivity efficiency (Zhao et al., 2016), reduced volume of the right arcuate fasciculus (Loui, Alsop, & Schlaug, 2009; Wilbiks, Vuvan, Girard, Peretz, & Russo, 2016), and reduced functional connectivity between the IFG and STG (Hyde et al., 2011).

To date, there have been very few attempts to establish causality between these regions and the behavioral expression of amusia, as the vast majority of experiments interested in the musical disorder have been correlational in nature, where amusics are compared to controls, and brain activity is correlated with behavioral performance. One avenue to address this problem is to use non-invasive brain stimulation techniques, such as transcranial direct-current stimulation (tDCS), which allows for the transient modulation of the excitability of a targeted brain region using low-amplitude electrical current flowing between two electrodes (Nitsche & Paulus, 2000; Stagg & Nitsche, 2011). When the cathode is positioned over the region of interest, a transient decrease of cortical excitability is induced, whereas when the anode is positioned over the region of interest, increased excitability is obtained (Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Using this technique, Mathys and colleagues (2010) applied both a cathodal and an anodal stimulation on bilateral Heschl's gyri (HG) of normal participants to investigate whether this would have an impact on pitch discrimination. The task involved listening to two pure tones that could either be identical or different, and making a judgement whether the second tone was higher or lower than the first one (when different, the second tone could deviate from 1.56 to 400 cents). Mathys et al. (2010) showed that cathodal stimulation to HG's adversely affected pitch discrimination compared to sham stimulation, with a larger effect observed after stimulation to the right hemisphere compared to the left.

Using transcranial alternating current stimulation (tACS), Schaal and colleagues (2015) showed that stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) selectively improved pitch memory performance in amusics. Their rationale was based on Albouy et al. (2013) study, which revealed decreased low-gamma oscillations (30-40 Hz) in the right DLPFC of amusics during the retention phase of short tone sequences. Using tACS to modulate their oscillation pattern, Schaal et al. (2015) applied a 35 Hz stimulation over the right DLPFC of amusics and found that it facilitated their pitch memory to the level of controls, thus causally relating the dysfunction of the DLPFC to pitch memory deficits in amusia.

Based on existing findings in the normal brain, it is unclear whether it is possible to induce temporary changes to ERPs evoked by pitch deviants. It is likely that electrical brain stimulation of the key structures within the right fronto-temporal network would modify ERPs in non-amusics to look more like those observed in amusia. Indeed, EEG has an excellent temporal resolution allowing for a meticulous examination of the brain response dynamics, and the analysis of ERPs allows to dissociate perception from awareness (or early from late processing stages). Furthermore, while a number of experiments have suggested that tDCS can be effective in altering cortical reactivity of the auditory cortex, conclusions are often drawn from the investigation of behavioral changes associated with tDCS and neurophysiological evidence is often lacking (For a review see Heimrath, Fiene, Rufener, & Zaehle, 2016). To address this question, cathodal tDCS stimulation was applied separately on the right IFG and right auditory cortex of normal subjects to investigate whether a specific pitch-discrimination deficit could be induced. EEG activity was recorded before and after tDCS stimulation in order to examine modulations of the auditory evoked potentials. A *sham* stimulation, during

which the electrical stimulation was only applied briefly before being turned off, served as a comparison condition.

We anticipated that cathodal stimulation over the right IFG would reduce performance accuracy in a pitch discrimination task, but only for pitch deviances smaller than 2 semitones (200 cents), the conscious perceptual threshold of amusics. We also predicted that this behavioural effect would be accompanied by a reduction in the amplitude of the P3 component following tDCS stimulation compared to the pre-stimulation baseline. Furthermore, we anticipated that cathodal stimulation over the right auditory cortex would lead to decreased performance accuracy regardless of the size of the pitch deviance, as stimulation of this region has been shown to have an impact on pitch-discrimination in general (Mathys et al., 2010). We also predicted that this behavioural effect would be accompanied by a reduction in the amplitude of early auditory responses (i.e. MMN, N1 components), which would be the result of an early auditory processing disturbance.

Materials and Methods

Participants

Fourteen healthy right-handed participants were recruited ($M = 22.57$ years, $SD = 4.18$ years; 5 males). One participant (male) did not complete the study, thus yielding a final sample of 13 participants. All participants were healthy adults without any formal music training, or known pitch processing deficits. All participants provided written informed consent to participate in the experiment. The research protocols were approved by the *Comité Mixte d'Éthique de la Recherche du Regroupement Neuroimagerie Québec (CMER-RNQ)* of

the *Functional Neuroimaging Unit (UNF)* affiliated with the *Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM)*.

Stimuli and task

Stimuli were sequences of four synthesized tones. Each tone was created by combining square and sine waves sampled at 44.1 kHz/16 bits to create a synthesized piano timbre, and was normalized with Matlab (MATLAB 7.10.0, The MathWorks Inc., Natick, MA). Each tone had a duration of 150 milliseconds (ms) with the standard attack and decay of a synthesized piano. The four tones were presented with a fixed inter-tone interval of 350 ms. The stimulus-onset asynchrony was fixed at 500 ms and there were 2000 ms of silence between each sequence of four tones (Figure 1A). The first three tones were played at a pitch level of A4 (440 Hz), and the fourth tone was either identical (AAAA) or altered (AAAB) in pitch. The altered tones (B) were either higher or lower in pitch compared to the previous tones (A), and the pitch difference was either 6.25 cents (i.e., 438 or 442 Hz) or 200 cents (i.e., 392 or 494 Hz), where 100 cents corresponds to 1 semitone. Thus, there were three possible sequence types in this experiment: standard (i.e. identical), 6.25 cent deviant & 200 cent deviant. The standard tone sequence represented 50% of the trials and each type of deviant represented 25% of the trials. All the stimuli were presented using E-prime software (Psychology SoftwareTools,US) and the subjects were required to fixate a cross displayed on a 24-inch LG LCD L246WH monitor (LG Electronics Inc., South Korea). The sounds were presented by two Genelec 8040A speakers (Bi-amplified monitoring system, Finland).

[Insert Figure 1 here]

The pitch-discrimination task is illustrated in Figure 1B. Participants heard a sequence of four tones and had to judge whether the fourth tone was different than the three preceding tones by either pressing the “m” (same) or “z” (different) button on a computer keyboard; button-response mapping was counterbalanced across participants. Their answers (i.e. “same” or “different”) as well as their reaction times were recorded. A trial was judged as correct if the participant accurately detected the presence or absence of a deviant sound and incorrect if the participant failed to detect the presence or absence of a deviant sound, or if no answer was provided during the 2-second response time window. The entire study consisted of 720 trials (360 standards, 180 of each deviant).

tDCS stimulation parameters

Transcranial direct stimulation was generated by a Magstim device (Magstim, Dyfed, UK) using two 35 cm² rectangular electrodes soaked in sodium chloride solution. For all three possible stimulation conditions (frontal, temporal or sham stimulation), the anode was placed at the intersecting point between electrodes Fp1, AF3 and AF7. The position of the cathode varied according to the stimulation conditions. It was placed between the AF8 and F8 electrodes for the frontal stimulation, and between the T8 and TP8 electrodes for the temporal condition. These stimulation sites were selected as they were the closest to the locations of anatomical structures of interest on our participants (i.e. Brodmann area 21-22 (STG) and Brodmann area 45-47 (IFG); Kaiser, 2010) while maximizing the total number of remaining electrodes on the scalp. For the sham condition, the location of the cathode was randomly selected between the frontal and temporal site. Electrodes were positioned on the scalp in accordance with the 10/20 EEG electrode placement system, and relevant electrodes were

removed from the cap depending on the stimulation condition (i.e. AF8, F8, T8 or TP8). During each session, the tDCS device delivered a 2 mA current for 20 minutes over the designated target area, with 10 seconds of ramp up and ramp down. This type of stimulation has previously been shown to induce an effect that lasts up to an hour at the stimulated site (Nitsche et al., 2003; Nitsche & Paulus, 2000, 2011). Critically, participants only report a physical sensation of tDCS during the first few seconds of stimulation. Therefore, in the sham condition, direct stimulation was applied for 15 seconds, plus a 10 seconds of ramp up a 10 second ramp down, in order to recreate the tingling sensation that is typically present when direct stimulation is first applied on the scalp. After the stimulation ramped down in the sham condition, the tDCS electrodes remained attached to the participant for 20 minutes so they were not aware that the stimulation was off. None of the participants reported any adverse effect of tDCS.

Procedure

Throughout each testing session, participants were seated in an electrically shielded and sound attenuated chamber, and were instructed to place their head on a forehead and chin rest while maintaining their gaze on a cross presented on a computer monitor, which was displayed for the entire duration of the experiment. Furthermore, participants were asked to blink between the presentations of sequences and to remain relaxed to reduce contamination of the EEG signal during the stimulus presentation and response window.

Participants first completed 16 practice trials of the pitch-discrimination task with feedback provided by the experimenter. Following the practice trials, participants completed an experimental block (i.e. a pre-stimulation block) consisting of 240 trials (120 standards

tones and 60 of each deviant presented randomly). This block lasted 16 minutes and participants electrophysiological and behavioural responses were recorded (Figure 2). No feedback was provided to the participants throughout the experiment, and they were allowed to take a short break after 120 trials.

[Insert Figure 2 here]

Following the completion of the pre-stimulation block, participants were moved to a different electrically shielded and sound attenuated chamber where they received one of the three possible tDCS stimulations (frontal, temporal or sham). After tDCS stimulation was applied, participants completed another two blocks of trials, each identical to the pre-stimulation block (120 standard tone sequences and 60 of each deviant tone sequence, presented randomly). These blocks lasted for about 32 minutes and participants electrophysiological as well as behavioural responses were recorded. Participants were allowed short breaks after each block of 120 trials. Two post-stimulation blocks with the same number of trials as the pre-stimulation block were presented in order to observe the time course of the putative tDCS stimulation effect. Each session lasted about 2 hours, including the electrode installation, which took about 30 minutes on average. The type of stimulation was counterbalanced across participants for each experiment, and testing sessions were scheduled at a one-week interval.

Electrophysiological recording

Electric brain activity was recorded using a Biosemi ActiveTwo system (Biosemi) from 69 active electrodes, at a sampling rate of 256 Hz. Three electrodes were placed at ocular sites to monitor eye movements (LO1, LO2, IO1). All EEG data were processed using Brain

Electrical Source Analysis (BESA; version 6.0) software. The analysis epoch included 200 ms of pre-stimulus activity and 1500 ms of post-stimulus activity. Continuous EEG was averaged separately for each stimulation type (frontal, temporal, sham), each pitch type (standard, 6.25-cent deviant, 200-cent deviant, each block (pre, post 1, post 2) and each electrode. EEG data were corrected for eye movements, an automatic artifact rejection procedure was conducted on all channels, and all trials with >120 uV activity were removed from further analysis. Overall, 26.2% trials were rejected. An ANOVA including stimulation type, block and pitch type showed no significant difference in the number of trials rejected between pitch types ($F(2, 24) = .47, p = .63$). There was however a main effect of stimulation with more trials rejected in the frontal stimulation condition ($M = 34.8\%$, $SD = 5.6\%$) compared to the temporal stimulation condition ($M = 18.5\%$, $SD = 3.2\%$), and a main effect of block with more trials rejected in the post1 block ($M = 30.2\%$, $SD = 4.6\%$) compared to the pre-stimulation block ($M = 21.7\%$, $SD = 3.1\%$). After removing artifacts, data were re-referenced to the linked mastoid. In addition, difference waves were also computed between each deviant and the standard tone (i.e. amplitude of the deviant minus amplitude of the standard tone) and for each experimental block to isolate the impact of pitch deviance, and allow for permutation testing of this effect (see below).

Data analyses

Behavioral

Performance was assessed in terms of (A) accuracy and (B) reaction time. A trial was judged as correct if the participant accurately detected the presence or absence of a deviant sound (coded as 1) and incorrect if the participant failed to detect the presence or absence of a

deviant sound (coded as 0). In order to measure participants' overall pitch discrimination abilities, *d*'-prime (*d*') scores were further calculated. A hit was computed when participants successfully detected the presence of a deviant sound and a false-alarm corresponded to the wrong detection of a deviant note when all the presented sounds were identical. *d*' score were calculated for each type of deviant (6.25 and 200 cents), for each experimental block (pre, post1, post2) and for each stimulation type (frontal, temporal or sham). Reaction times were measured for successful trials only (i.e. when participants' answers were coded as 1).

Electroencephalography

To quantify EEG data, a series of one-way ANOVAs and t-tests were performed using BESA Statistics (version 2.0; Maris, 2012; Maris & Oostenveld, 2007). The analyses were entirely data-driven and included every time point at each electrode in the analysis.

The main ANOVA analysis focused on within-subject effects (repeated measures) by comparing the ERP difference waves (6.25 or 200 cents minus the standard tone) during each block (pre, post1, post2) for all participants. These comparisons were performed to identify the changes in the amplitude of ERPs related to processing pitch deviants before and after tDCS stimulation. The MMN was defined as a difference in the ERP evoked by the 6.25 or 200-cent deviants that was more negative compared to the standard tone at fronto-central electrodes, with a peak latency of 100-300 ms (Näätänen, Gaillard, & Mäntysalo, 1978). It has previously been shown that when sequences of standard and deviant sounds are attended, the MMN is elicited in a comparable way as when participants' attention is directed away from the task (Näätänen, Paavilainen, Rinne, & Alho, 2007). However, when participants attend to the task, the MMN is partially overlapped by the N2b (Näätänen & Gaillard, 1983; Näätänen, Simpson,

& Loveless, 1982). As such, we will refer to this effect as an MMN/N2b. The P3 was defined as a difference in the ERP evoked by the 6.25 or 200-cent deviants that was more positive than for the standard tone starting between 200-500 ms following the stimulus onset (Polich & Kok, 1995; Sutton, Braren, Zubin, & John, 1965). The P3 latency has been shown to vary with stimulus complexity (McCarthy & Donchin, 1981) and to reflect the duration of the evaluation of the stimulus (Donchin & Coles, 1988).

Furthermore, in order to examine whether changes in N1 amplitude could be observed as a result of stimulation, additional within-subject permutation based ANOVAs were performed on the waveforms evoked by standard tones (not the difference wave). They were computed separately for each type of stimulation (i.e. frontal, temporal and sham), and compared the ERPs peaking in the 80-130 ms epoch during each experimental block (pre, post1, post2). Because the N1 amplitude to deviant tones would be impacted by the overlapping MMN/N2b, the comparisons were made for the standard sounds only.

Permutation testing identified clusters of electrodes and time points where there were differences between the three experimental blocks. Clusters were formed over time by grouping time-points in the data based on a significant main effect of experimental block (i.e., $p < 0.05$). Clusters were formed over space by grouping electrodes within 4 cm of each other (i.e., adjacent electrodes) that had significant main effect of experimental block at the same time point. Accordingly, clusters were dynamic; that is, the electrodes that formed a cluster could change over the identified epoch. Critically, the formation of these clusters was entirely data driven. However, given the number of multiple comparisons, it was likely that some of the identified clusters were actually type I errors. To account for multiple comparisons, a permutation approach was used to determine the probability of the differences being real. This

permutation test involved comparing the clusters identified in the previous step by randomly assigning participants or conditions into two groups or conditions, and repeating the one-way ANOVAs. If the effect of condition is real, the one-way ANOVAs comparing the randomly permuted should yield non-significant results (Maris & Oostenveld, 2007). To derive a probability estimate, 1000 different permutations were calculated. The percentage of permutations where the largest F value in the cluster was significant provides an estimate of the likelihood that the original difference is due to chance alone (i.e. a p value; Maris & Oostenveld, 2007). For example, if 100 of the 1000 random permutations were significant, then the p value would be 0.1; if 800 of the 1000 permutations were significant, the p value would be 0.8. Accordingly, to achieve a p value < 0.05 , a maximum 50 of the 1000 permutations could be significant. All significant clusters are reported by p values.

We focused our analyses on three cluster types based on our hypotheses (i.e. MMN/N2b, and P3 for the difference waves and N1 for the average EEG), and we did not interpret other significant clusters. Thus, only time-point that were considered part of the MMN/N2b, N1 and P3 were compared in each experimental block. If a main effect was present after running an ANOVA, post-hoc tests were performed in order to find out which experimental block (i.e. pre, post1 or post 2) was responsible for this effect and to see whether there was any difference between experimental blocks. The post-hoc tests consisted of the computation of pairwise comparisons using Scheffe's test, and followed the same cluster-permutation logic for each comparison. The significance level was adjusted following Bonferroni-Holm procedure.

A supplementary analysis was done to ensure that the pitch discrimination task generated the expected MMN/N2b and P3 waves. Using the same permutation procedure

reported above, we performed a series of t-tests to determine if deviant tones evoked a MMN/N2b and P3 before any tDCS stimulation was applied. T-tests were calculated on the baseline (i.e. pre-stimulation) data for each stimulation session (i.e. frontal, temporal, sham) and compared the amplitude of the ERPs for the standard tones to the ERPs for the 6.25 or 200-cent deviants at every electrode and time point. These analyses were performed on the raw evoked waveforms (not the difference waves).

Finally, the quality of the recorded EEG data was very poor for two participants during the frontal stimulation condition, rendering their data unusable as they were too noisy. Therefore, the EEG data from these two participants are not included in the analyses for this condition, yielding a total sample of 11 participants.

Results

Behavioral results

Behavioral results are displayed in Figure 3-4. Participants' performance was assessed in terms of (A) accuracy (d') and (B) reaction time (ms). Unfortunately, errors occurred in the recording of the behavioral data for one participant, rendering the data unusable. Therefore, the behavioral data from this participant is not included in the group analyses.

Accuracy was quantified using a repeated measures three-way ANOVA with stimulation type (frontal, temporal, sham), experimental block (pre, post1, post2) and deviant type (6.25 cents, 200 cents) as within-subject factors. There was a main effect of deviant type on accuracy, $F(1, 11) = 6.43$, $p = .028$, which revealed that participants were less accurate when discriminating 6.25-cent deviants compared to 200-cent deviants. There was no main

effect of stimulation type ($F(2, 22) = .09, p = .91$) or experimental block ($F(2, 22) = 1.62, p = .22$) on accuracy, nor was there any significant interaction between the factors (all F values $< .64$, all p values $> .54$).

[Insert figure 3 here]

Reaction time was quantified using a repeated measures three-way ANOVA with stimulation type (frontal, temporal, sham), experimental block (pre, post1, post2) and deviant type (no deviant (identical), 6.25 cents, 200 cents). The experimental block and the deviant type had an effect on reaction time ($F(2, 22) = 7.67, p = .003$ and $F(2, 22) = 16.33, p < .001$ respectively). First, pair-wise comparisons revealed that reaction time was longer in the pre-stimulation block compared to the post-stimulation 1 block ($p = .003$) and compared to the second post-stimulation block ($p = .023$). This could indicate a practice effect with the task. Also, reaction time was shorter when participants had to discriminate the 200-cent deviant compared to the 6.25-cent deviant or the identical tone ($p < .001$ for both pair-wise comparisons). There was no main effect of stimulation type on reaction time ($F(2, 22) = .15, p = .86$), nor was there any significant interaction between the factors (all F values < 1.54 , all p values $> .21$).

[Insert figure 4 here]

Electroencephalography results

The illustrations of the topography of each statistical effect are presented in Figures 5-7 to highlight a sample of the scalp distribution at the peak of the effect. The topography of each cluster is dynamic; therefore, the peak was chosen as a representative distribution of the effect.

In a first step, to ensure that the pitch-discrimination task successfully generated a MMN/N2b and a P3 component before any type of stimulation was applied, t-tests were calculated on the baseline (i.e. pre-stimulation) data for each stimulation session (i.e. frontal, temporal, sham) and compared the amplitude of the ERPs for the standard tones to the ERPs for the 6.25 or 200-cent deviants at every electrode and time point. The analyses were performed on the raw evoked waveforms (not the difference waves).

During the baseline/pre-stimulation block of the sham stimulation, two significant clusters were found when comparing ERPs for standard tones and 6.25-cent deviants, and two clusters were found when comparing ERPs for standard tones and 200-cent deviants (Figure 5). For the first cluster (upper left), the ERP for the 6.25-cent deviants was more negative than for the standard tone ($p = .001$). This cluster lasted from 60 to 211 ms and included electrodes widespread around the scalp. Given its peak latency and negative polarity, this cluster likely represents a MMN/N2b. For the second cluster (upper right), the ERP to the 6.25-cent deviant was more positive than for the standard tone at centro-parieto-occipital electrodes ($p < .001$). This cluster lasted from 256 to 662 ms. Given its latency and topography, this cluster likely represents a P3. For the third cluster (bottom left), the ERPs for the 200-cent deviant was more negative than for the standard tone ($p < .001$). This cluster lasted from 48 to 188 ms and included electrodes widespread around the scalp. Given its peak latency and negative polarity, this cluster likely represents a MMN/N2b. For the fourth cluster (bottom right), the ERP to the 200-cent deviant was more positive than for the standard tone ($p < .001$). This cluster lasted from 175 to 406 ms and included electrodes widespread around the scalp. Given its peak latency, this cluster likely represents a P3.

[Insert figure 5 here]

During the baseline/pre-stimulation block of the frontal stimulation condition, two significant clusters were found when comparing ERPs for standard tones and 6.25-cent deviants, and two clusters were found when comparing ERPs for standard tones and 200-cent deviants (Figure 6). Clusters are presented for the 6.25-cent deviants first, and then for the 200-cent deviants, in order in which they appear in the figure (i.e. left-right, top-bottom). For the first cluster (upper left), the ERP for the 6.25-cent deviant was more negative than for the standard tone at fronto-central electrodes ($p = .002$). This cluster lasted from 96 to 215 ms. Given its latency and topography, this cluster likely represents a MMN/N2b. For the second cluster (upper right), the ERP to the 6.25-cent deviant was more positive than for the standard tone ($p < .001$). This cluster lasted from 295 to 854 ms and included centro-parieto-occipital electrodes. Given its time window and topography, this cluster likely represents a P3. For the third cluster (bottom left), the ERP for the 200-cent deviant was more negative than for the standard tone at fronto-central electrodes ($p = .02$). This cluster lasted from 88 to 183 ms. Given its peak latency and topography, this cluster likely represents a MMN/N2b. For the fourth cluster (bottom right), the ERP to the 200-cent deviant was more positive than for the standard tone ($p < .001$). This cluster lasted from 153 to 428 ms and included electrodes widespread around the scalp. Given its peak latency and topography, this cluster likely represents a P3.

[Insert figure 6 here]

During the baseline/pre-stimulation block of temporal stimulation, two significant clusters were found when comparing ERPs for standard tones and 6.25-cent deviants, and two clusters were found when comparing ERPs for standard tones and 200-cent deviants (Figure 7). For the first cluster (upper left), the ERP for the 6.25-cent deviants was more negative than

for the standard tone at fronto-central electrodes ($p = .002$). This cluster lasted from 93 to 169 ms. Given its latency and topography, this cluster likely represents a MMN/N2b. For the second cluster (upper right), the ERP to the 6.25-cent deviant was more positive than for the standard tone ($p < .001$). This cluster lasted from 254 to 845 ms, and included electrodes widespread around the scalp. Given its latency and topography, this cluster likely represents a P3. For the third cluster (bottom left), the ERPs for the 200-cent deviant was more negative than for the standard tone at fronto-central electrodes ($p = .002$). This cluster lasted from 7-190 ms. Given its peak latency and negative polarity, this cluster likely represents a MMN/N2b. For the fourth cluster (bottom right), the ERP to the 200-cent deviant was more positive than for the standard tone ($p < .001$). This cluster lasted from 174 to 417 ms and included electrodes widespread around the scalp. Given its peak latency and topography, this cluster likely represents a P3.

[Insert figure 7 here]

In summary, the results of these permutation-based t-tests suggest that the pitch-discrimination task successfully generated a MMN/N2b and a P3 component in our participants, before any type of stimulation was applied.

Within-subject permutation based ANOVAs were then performed on the difference wave (deviant minus standard). To assess the effect of tDCS stimulation, ANOVAs were computed separately for each type of stimulation (frontal, temporal and sham), and compared the difference waves (i.e. amplitude of the deviant minus amplitude of the standard tone) during each experimental block (pre, post1, post2). Difference waves were chosen to highlight the difference between the standard and deviants, and because the software package that runs

the permutation test can only be run on a single variable at a time. The illustrations of the topography of each statistical effect are presented to highlight a sample of the scalp distribution at the peak of the effect. The topography of each cluster is dynamic; therefore, the peak was chosen as a representative distribution of the effect.

Sham stimulation

No differences across block were observed for either deviant, as no significant clusters were observed between blocks when comparing the 6.25-cent minus standard difference wave (lowest $p = .22$) nor the 200-cent minus standard difference wave (lowest $p = .45$). Furthermore, to ensure that the sham stimulation did not interfere with brain activity compared to baseline, paired t-tests were performed. We compared the ERPs obtained following the presentation of a standard tone to the ERPs obtained after the presentation of a deviant for both the post1 and post2 experimental blocks. Results mimicked those observed during the baseline trials, suggesting that MMN/N2bs and P3s were observed for each type of deviant during both post-stimulation blocks (highest $p = .002$), confirming that sham stimulation did not significantly modulate brain activity. Consequently, these results suggest that the ERP modulations following the frontal and temporal stimulation that are described below are probably not due to a fatigue or habituation effect.

Frontal stimulation

6.25-cent deviants

One significant cluster was identified when comparing the difference wave for the standard to the 6.25-cent deviant for each experimental block. From 393 ms to 622 ms there was a reduction in positivity in post-stimulation blocks 1 and 2 compared to the pre-

stimulation block, and the effect was largest over fronto-central electrodes ($p = .037$). The scalp distribution of the electrodes that form this cluster at 492 ms is presented in Fig. 8 A), along with the ERP waveform at electrode FC1. Given the latency and topography, this cluster likely represents tDCS-related reduction of P3a subcomponent of the P3, as the P3a is normally observed at central sites (for reviews see Knight & Scabini, 1998; Polich, 2007).

[Insert figure 8 here]

Post-hoc tests revealed that the amplitude recorded during the pre-stimulation block was significantly larger compared to the post1 ($p = .009$) and the post2 ($p = .016$). There was no statistically significant difference between the post-stimulation block 1 and 2 ($p > .99$). Thus, the results suggest that the P3 amplitude was reduced in both post-stimulation blocks compared to the pre-stimulation block. Although there was a tendency towards a return to the pre-stimulation block in post-block 2, this difference was not significant.

200-cent deviants

No significant effect of block was observed when comparing the 200-cent – standard difference wave (lowest $p = .51$).

Temporal stimulation

6.25-cent deviants

One significant cluster was identified when comparing the difference wave for the standard to the 6.25-cent deviant for each experimental block. For this cluster, the difference wave for the pre-stimulation block was more positive than for the post-stimulation blocks 1 and 2 from 236 to 738 ms ($p = .01$). P3 reduction peaked around 303 ms over parieto-occipital

electrodes, and the post-stimulation reduction remained significant until 738 ms over bilateral temporal electrodes, with a larger P3 reduction in the right hemisphere compared to the left. The scalp distribution of the electrodes that form this cluster at 303 ms is presented in Fig. 8 B), along with the waveform at electrode P1. Given the latency and topography, this cluster likely represents a temporal tDCS-related reduction in the P3b subcomponent of the P3, as the P3b is normally observed at parietal sites (for reviews see Knight & Scabini, 1998; Polich, 2007).

Post-hoc tests revealed that the P3 amplitude recorded during the pre-stimulation block was significantly higher compared to post1 ($p = .022$) and the post2 ($p = .001$) blocks. There was no statistically significant difference between the post1 and post2 blocks ($p = .99$). Thus, results suggest that the P3b amplitude was reduced in both post-stimulation blocks compared to the pre-stimulation block.

200-cent deviants

One significant cluster was identified when comparing the difference wave for the standard to the 200-cent deviant for each experimental block. For this cluster, the difference wave for the post-stimulation block 1 was more positive than for the pre-stimulation block and post-stimulation block 2 from 897 to 1072 ms ($p = .022$). As this was not likely related to a MMN/N2b or P3 changes, it will not be discussed further.

N1 analyses

In order to examine whether changes in the N1 component amplitude could be observed as a result of stimulation, additional within-subject permutation based ANOVAs were performed on the raw evoked waveforms (not the difference wave). They were computed

separately for each type of stimulation (frontal, temporal and sham), and compared the ERPs peaking in the 80-130 ms epoch during each experimental block (pre, post1, post2). Because the N1 amplitude to deviants would be impacted by the overlapping MMN/N2b, the comparisons were made for the standard sounds only. However, no significant cluster emerged when comparing the amplitudes obtained in each experimental block for the frontal, temporal and sham condition.

Discussion

The aim of the present study was to investigate whether it was possible to induce temporary pitch processing deficits that are similar to amusia in healthy participants following the transient disruption of the right fronto-temporal network. Cathodal (inhibitory) tDCS was applied separately, to both the IFG and the auditory cortex of participants with normal hearing. Electrical brain activity was recorded while participants performed a pitch-discrimination task, both before and after tDCS stimulation, to examine the impact of tDCS on auditory evoked potentials that are affected by amusia. Cathodal stimulation to both the IFG and auditory cortex resulted in a decrease in P3 amplitude evoked by a small pitch deviant (6.25 cents), compared with sham stimulation, suggesting that the effect of tDCS is not a habituation effect. Interestingly, accuracy and reaction time were not impacted by the tDCS stimulation when detecting the small pitch deviant. No post-stimulation change in the P3 evoked by a larger deviant (200 cents) was observed. The present findings indicate that it is possible to modify electrophysiological responses to small pitch deviants using tDCS in healthy adults. Critically, these responses mimic the electrophysiological markers of amusia.

Modulation of the P3 component evoked by small pitch deviants

The P3 is thought to reflect the direction of attention towards a stimulus to determine whether it differs from another stimulus on a particular dimension (Polich & Kok, 1995). In amusia, the P3 is absent when subjects are presented with pitch variations smaller than 1 semitone (100 cents), which reflects the lack of awareness to small pitch changes (Moreau et al., 2013; Peretz et al., 2005; Polich, 2007). In the present study, the post-stimulation reduction in P3 was only observed when evoked by small pitch deviants (6.25 cents). This suggests that electrical brain activity associated with the detection and awareness of small pitch deviants was modulated by cathodal tDCS on the IFG and auditory cortex. The next sections will discuss how different tDCS stimulation sites differentially impact the P3.

Frontal stimulation

Cathodal tDCS applied over the right IFG induced a reduction of the P3 evoked by small pitch deviants. The P3 amplitude reduction after frontal stimulation was observed mainly over frontal electrodes. This pattern of results suggests that frontal stimulation impacts the P3a subcomponent of the P3. The P3a is associated with top-down monitoring of attentional deployment (Polich, 2007). In fact, a reduction in P3a amplitude has been associated with less efficient shifting of attentional resources towards novel stimuli (Kopp, Tabeling, Moschner, & Wessel, 2006; Nordby, Hugdahl, Jasiukaitis, & Spiegel, 1999). Moreover, P3a amplitude was reduced in patients with frontal lesions (Knight, Grabowecky, & Scabini, 1995; Knight, 1984; Polich, 2007). The reduction in P3a amplitude following frontal tDCS stimulation provides further support for this hypothesis. Importantly, the reduction in P3a amplitude mimics part of the amusic phenotype, and previous research

suggests that the P3 reduction in amusics was due to anomalies within the frontal region (Albouy et al., 2013; Hyde et al., 2006, 2011; Schaal et al., 2015).

Temporal stimulation

Cathodal tDCS stimulation over the auditory cortex also decreased P3 amplitude in response to small pitch deviants. Given that the reduction in amplitude was observed over parieto-occipital sites, and not frontal sites, it likely corresponds to the P3b component. P3b activity is related to context updating and memory storage (Polich, 2007). Previous experiments have showed that P3b amplitude is modulated by the integrity of the temporal-parietal junction (Knight, Scabini, Woods, & Clayworth, 1989; Polich, 2007; Verleger, Heide, Butt, & Kömpf, 1994; Yamaguchi & Knight, 1992). At the same time, the P600, evoked by melodic incongruities is reduced in amusics, and this reduction is strongest at posterior sites (Zendel et al., 2015). The P600 evoked by melodic incongruities serves a similar functional purpose to the P3b, in that it reflects an attentive process of integrating a tonal violation into a melodic context (i.e., context updating) (Besson & Faïta, 1995; Brattico, Tervaniemi, Näätänen, & Peretz, 2006; Patel, Gibson, Ratner, Besson, & Holcomb, 1998). It is therefore, plausible that temporal tDCS stimulation disrupts the ability to actively update the current auditory context, as was observed in amusics using musical stimuli.

Specificity of the stimulation site and type

There is some evidence that tDCS applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) can also modulate P3 amplitude. Keeser et al. (2011) found that anodal tDCS over the left DLPFC increased the P3 amplitude during a working memory task (2-back condition). Similarly, an increase in P3 amplitude was found after anodal tDCS over the left DLPFC when

alcohol-dependent patients listened to sounds related to alcohol compared with neutral sounds (Nakamura-Palacios et al., 2012). However, other studies have failed to report significant P3 amplitude changes following anodal or cathodal tDCS over the DLPFC of either normal or clinical populations (i.e. Alzheimer's disease, Schizophrenia), suggesting that tDCS over the left dorsolateral prefrontal cortex does not produce reliable effects (e.g. Khedr et al., 2014; Knechtel, Schall, et al., 2014; Knechtel, Thienel, Cooper, Case, & Schall, 2014; Zaehle, Sandmann, Thorne, Jäncke, & Herrmann, 2011). Despite the lack of consistent effects from other stimulation sites, there was a general pattern where anodal stimulation resulted in an increase in P3 amplitude, while the cathodal stimulation used in the current study reduced P3 amplitudes.

Consequently, the effects of anodal stimulation could be compared with those of cathodal stimulation over the same cortical targets as those used in the present study. For instance, we would hypothesize that anodal stimulation could increase the P3 amplitude in response to small pitch deviants in amusic participants, and could also potentially improve the detection of such deviants in normal or amusic participants.

Early auditory components

The finding that cathodal stimulation over right auditory cortex did not affect the MMN/N2b or N1 amplitudes was unexpected given that previous studies had demonstrated that tDCS can alter early auditory ERP components (for a review, see Heimrath et al., 2016). However, this is not the first instance where tDCS over the auditory cortex had little effect on MMN amplitude evoked by small pitch deviants. For instance, cathodal tDCS over the right and left auditory cortex had little impact on the MMN evoked by both spectral and temporal

deviants (Heimrath, Breitling, Krauel, Heinze, & Zaehle, 2015). Interestingly, during anodal stimulation over the left auditory cortex, the MMN evoked by temporal but not spectral deviants was enhanced. Similarly, Impey & Knott (2015) provided evidence that anodal tDCS applied over the left auditory cortex increased the MMN amplitude elicited by spectral deviants but only in individuals with a low baseline MMN amplitude. A reduction in MMN amplitude following cathodal stimulation over the left temporal cortex was also observed in another study, but only in a group of subjects with a high baseline MMN (Impey, de la Salle & Knott, 2016). It has been proposed that these different lateralization effects might be explained by the level of familiarity with the differing sound feature (Kujala & Näätänen, 2010; Tervaniemi & Hugdahl, 2003), and also because other brain regions are also potentially involved in the generation of an auditory MMN, such as the prefrontal cortex (Doeller et al., 2003; Deouell, 2007).

The lack of effect on early components like the MMN in the current study may have been due to the use of an active task. It has previously been shown that when sequences of standard and deviant sounds are attended, the MMN is elicited in a comparable way as when participants' attention is directed away from the task (Näätänen et al., 2007). However, when participants attend to the task, the MMN is partially overlapped by the N2b (Näätänen & Gaillard, 1983; Näätänen et al., 1982). It is likely that attending to the pitch deviants engages a more widespread network, and thus early components like the MMN would be less affected by tDCS stimulation compared to when participants are attending to the auditory stimulation. Further support for this hypothesis comes from Zaehle et al. (2011) who found that both P1 and N1 could be impacted by tDCS when they were evoked using a passive listening paradigm. A comparison between an active and passive listening task while using tDCS could confirm how

tDCS interacts with attention to differentially impact the first few hundred milliseconds of the auditory evoked response.

Behavioral measures

Participants were less accurate and slower when discriminating small pitch deviants (6.25 cents) compared to large pitch deviants (200 cents). Despite the impact of tDCS on P3s evoked by the pitch deviants, there was no impact of tDCS stimulation on accuracy or reaction time.

There are inconsistencies in the literature regarding the modulation of behavioral measures with tDCS, which raises questions concerning the reliability of tDCS to induce perceptual effects (for reviews see Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Dedoncker, Brunoni, Baeken, & Vanderhasselt, 2016; Horvath, Forte, & Carter, 2015). For instance, a previous study showed that cathodal tDCS over left and right Heschl's gyrus decreased pitch discrimination abilities, with a greater decrease following the stimulation of right Heschl's gyrus (Mathys et al., 2010). In another study, anodal tDCS over the right Heschl's gyrus also diminished pitch discrimination abilities, whereas no effect was observed for cathodal stimulation (Matsushita, Andoh, & Zatorre, 2015). Loui, Hohmann and Schlaug (2010) also demonstrated that cathodal tDCS over the left posterior IFG and right STG decreased performance in a pitch matching task. One possible explanation for these inconsistent behavioural results is a complex interaction between task and site of stimulation. In the current study, neither stimulation site abolished the P3, it only affected subcomponents that have generators near the site of stimulation. At the same time, the behavioral task was rather simple; participants only had to detect a pitch change. It is therefore likely that the ability to

detect a pitch change relies on multiple distributed brain regions. Thus, when one region normally involved in detecting a pitch change is altered by tDCS, other brain regions can compensate. In the current study, auditory regions may have been sufficient to detect a pitch deviant when frontal regions were stimulated by tDCS, and when auditory regions were stimulated by tDCS, frontal regions may have been sufficient to detect a small pitch change. More complex discrimination tasks may involve fewer brain areas, and thus targeted tDCS would likely have a greater impact on these behavioural processes.

Conclusion

Using tDCS, it is possible to induce temporary changes to the P3, evoked when detecting pitch deviants. Two different stimulation sites both impacted different subcomponents of the P3, with frontal stimulation reducing the P3a component, and temporal stimulation reducing the P3b component. Both of these mimic the electrophysiological pattern observed in amusia. Interestingly, neither type of stimulation was sufficient to alter the ability to detect a pitch deviant. This pattern of results supports the hypothesis that both frontal and temporal regions are impacted in people with amusia. It further suggests that to induce the behavioural phenotype of amusia, stimulation may be required at multiple sites, including both frontal and temporal.

References

- Albouy, P., Mattout, J., Bouet, R., Maby, E., Sanchez, G., Aguera, P. E., ... Tillmann, B. (2013). Impaired pitch perception and memory in congenital amusia: The deficit starts in the auditory cortex. *Brain*, *136*(5), 1639–1661. <https://doi.org/10.1093/brain/awt082>
- Besson, M., & Faïta, F. (1995). An event-related potential (ERP) study of musical expectancy: Comparison of musicians with nonmusicians. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *21*(6), 1278. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.21.6.1278>
- Brattico, E., Tervaniemi, M., Näätänen, R., & Peretz, I. (2006). Musical scale properties are automatically processed in the human auditory cortex. *Brain Research*, *1117*(1), 162–174. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.023>
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, *86*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008>
- Chen, J., & Yuan, J. (2016). The Neural Causes of Congenital Amusia. *Journal of Neuroscience*, *36*(30).
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M.-A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimulation*, *9*(4), 501–517. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.006>
- Deouell, L. Y. (2007). The frontal generator of the mismatch negativity revisited. *Journal of Psychophysiology*, *21*(3–4), 188–203. <https://doi.org/10.1027/0269-8803.21.34.188>
- Doeller, C. F., Opitz, B., Mecklinger, A., Krick, C., Reith, W., & Schröger, E. (2003). Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage*, *20*(2), 1270–1282. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00389-6](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00389-6)

- Donchin, E., & Coles, M. G. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating. *Behavioral and Brain Sciences*, *11*(3), 357–427.
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., & Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, *120*(3), 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029>
- Heimrath, K., Breitling, C., Krauel, K., Heinze, H.-J., & Zaehle, T. (2015). Modulation of pre-attentive spectro-temporal feature processing in the human auditory system by HD-tDCS. *European Journal of Neuroscience*, *41*(12), 1580–1586. <https://doi.org/10.1111/ejn.12908>
- Heimrath, K., Fiene, M., Rufener, K. S., & Zaehle, T. (2016). Modulating Human Auditory Processing by Transcranial Electrical Stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *10*, 53. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00053>
- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia*, *66*, 213–236. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.021>
- Hyde, K. L., Lerch, J. P., Zatorre, R. J., Griffiths, T. D., Evans, A. C., & Peretz, I. (2007). Cortical thickness in congenital amusia: when less is better than more. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(47), 13028–13032. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3039-07.2007>
- Hyde, K. L., & Peretz, I. (2004). Brains that are out of tune but in time. *Psychological Science*, *15*(5), 356–360. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.00683.x>
- Hyde, K. L., Zatorre, R. J., Griffiths, T. D., Lerch, J. P., & Peretz, I. (2006). Morphometry of the amusic brain: A two-site study. *Brain*, *129*(10), 2562–2570. <https://doi.org/10.1093/brain/awl204>
- Hyde, K. L., Zatorre, R. J., & Peretz, I. (2011). Functional MRI evidence of an abnormal neural network for pitch processing in congenital amusia. *Cerebral Cortex*, *21*(2), 292–299. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq094>

- Impey, D., de la Salle, V., & Knott, V. (2016). Assessment of anodal and cathodal transcranial stimulation (tDCS) on MMN-indexed auditory sensory processing. *Brain and Cognition*, 105, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.03.006>
- Impey, D., & Knott, V. (2015). Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on MMN-indexed auditory discrimination: a pilot study. *Journal of Neural Transmission*, 122(8), 1175–1185. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1365-9>
- Kaiser, D. A. (2010). Cortical Cartography. *Biofeedback*, 38(1), 9–12.
- Keeser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U., ... Mulert, C. (2011). Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *NeuroImage*, 55(2), 644–657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.004>
- Khedr, E. M., Gamal, N. F. El, El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., ... Karim, A. A. (2014). A Double-Blind Randomized Clinical Trial on the Efficacy of Cortical Direct Current Stimulation for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 275. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00275>
- Knechtel, L., Schall, U., Cooper, G., Ramadan, S., Stanwell, P., Jolly, T., & Thienel, R. (2014). Transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex: An auditory event-related potential and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 20(4), 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2014.06.001>
- Knechtel, L., Thienel, R., Cooper, G., Case, V., & Schall, U. (2014). Transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex: an auditory event-related potential study in schizophrenia. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 20(4), 102-106.
- Knight, R. T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 59(1), 9–20. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(84\)90016-9](https://doi.org/10.1016/0168-5597(84)90016-9)
- Knight, R. T., Grabowecky, M. F., & Scabini, D. (1995). Role of human prefrontal cortex in attention control. *Advances in Neurology*, 66, 21–36.

- Knight, R. T., & Scabini, D. (1998). Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *15*(1), 3-13.
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L., & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, *502*(1), 109–116. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90466-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90466-6)
- Kopp, B., Tabeling, S., Moschner, C., & Wessel, K. (2006). Fractionating the Neural Mechanisms of Cognitive Control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(6), 949–965. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.6.949>
- Kujala, T., & Näätänen, R. (2010). The adaptive brain: A neurophysiological perspective. *Progress in Neurobiology*, *91*(1), 55–67. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.01.006>
- Loui, P., Alsop, D., & Schlaug, G. (2009). Tone deafness: a new disconnection syndrome? *The Journal of Neuroscience*, *29*(33), 10215–10220. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1701-09.2009>
- Loui, P., Hohmann, A., & Schlaug, G. (2010). Inducing Disorders in Pitch Perception and Production: a Reverse-Engineering Approach. *Proceedings of Meetings on Acoustics Acoustical Society of America*, *9*(1), 50002. <https://doi.org/10.1121/1.3431713>
- Maris, E. (2012). Statistical testing in electrophysiological studies. *Psychophysiology*, *49*(4), 549–565. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01320.x>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, *164*(1), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Mathys, C., Loui, P., Zheng, X., & Schlaug, G. (2010). Non-invasive brain stimulation applied to Heschl's gyrus modulates pitch discrimination. *Frontiers in Psychology*, *1*, 193. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00193>
- Matsushita, R., Andoh, J., & Zatorre, R. J. (2015). Polarity-specific transcranial direct current stimulation disrupts auditory pitch learning. *Frontiers in Neuroscience*, *9*, 174. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00174>

- McCarthy, G., & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, *211*(4477).
- Mignault Goulet, G., Moreau, P., Robitaille, N., & Peretz, I. (2012). Congenital amusia persists in the developing brain after daily music listening. *PLoS ONE*, *7*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036860>
- Moreau, P., Jolicœur, P., & Peretz, I. (2009). Automatic brain responses to pitch changes in congenital amusia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1169*(1), 191–194. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04775.x>
- Moreau, P., Jolicœur, P., & Peretz, I. (2013). Pitch discrimination without awareness in congenital amusia: Evidence from event-related potentials. *Brain and Cognition*, *81*(3), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.01.004>
- Näätänen, R., & Gaillard, A. W. K. (1983). 5 The Orienting Reflex and the N2 Deflection of the Event-Related Potential (ERP). *Advances in Psychology*, *10*, 119–141. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)62036-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)62036-1)
- Näätänen, R., Gaillard, A. W. K., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, *42*(4), 313–329. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(78\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0001-6918(78)90006-9)
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, *118*, 2544–2590. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
- Näätänen, R., Simpson, M., & Loveless, N. E. (1982). Stimulus deviance and evoked potentials. *Biological Psychology*, *14*(1), 53–98. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(82\)90017-5](https://doi.org/10.1016/0301-0511(82)90017-5)
- Nakamura-Palacios, E. M., de Almeida Benevides, M. C., da Penha Zago-Gomes, M., de Oliveira, R. W. D., de Vasconcellos, V. F., de Castro, L. N. P., ... Fregni, F. (2012). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*(5), 601–616.

<https://doi.org/10.1017/S1461145711001040>

- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *114*(4), 600–604. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00412-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00412-1)
- Nitsche, M., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899–901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Nordby, H., Hugdahl, K., Jasiukaitis, P., & Spiegel, D. (1999). Effects of hypnotizability on performance of a Stroop task and event-related potentials. *Perceptual and Motor Skills*, *88*(3), 819–830.
- Omigie, D., Pearce, M. T., Williamson, V. J., & Stewart, L. (2013). Electrophysiological correlates of melodic processing in congenital amusia. *Neuropsychologia*, *51*(9), 1749–1762. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.010>
- Patel, A. D., Gibson, E., Ratner, J., Besson, M., & Holcomb, P. J. (1998). Processing Syntactic Relations in Language and Music: An Event-Related Potential Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(6), 717–733. <https://doi.org/10.1162/089892998563121>
- Peretz, I., Brattico, E., Järvenpää, M., & Tervaniemi, M. (2009). The amusic brain: In tune, out of key, and unaware. *Brain*, *132*(5), 1277–1286. <https://doi.org/10.1093/brain/awp055>
- Peretz, I., Brattico, E., & Tervaniemi, M. (2005). Abnormal electrical brain responses to pitch in congenital amusia. *Annals of Neurology*, *58*(3), 478–482. <https://doi.org/10.1002/ana.20606>
- Peretz, I., & Vuvan, D. (2016). Prevalence of Congenital Amusia. *bioRxiv*. <https://doi.org/doi:https://doi.org/10.1101/070961>

- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, *118*, 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Polich, J., & Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*, *41*(2), 103–146. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(95\)05130-9](https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05130-9)
- Schaal, N. K., Pfeifer, J., Krause, V., & Pollok, B. (2015). From amusic to musical? - Improving pitch memory in congenital amusia with transcranial alternating current stimulation. *Behavioural Brain Research*, *294*, 141–1488. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.08.003>
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, *17*(1), 37–53.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science*, *150*(3700).
- Tervaniemi, M., & Hugdahl, K. (2003). Lateralization of auditory-cortex functions. *Brain Research Reviews*, *43*(3), 231–246. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2003.08.004>
- Verleger, R., Heide, W., Butt, C., & Kömpf, D. (1994). Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cognitive Brain Research*, *2*(2), 103–116. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(94\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0926-6410(94)90007-8)
- Wilbiks, J. M. P., Vuvan, D. T., Girard, P.-Y., Peretz, I., & Russo, F. A. (2016). Effects of vocal training in a musicophile with congenital amusia. *Neurocase*, *22*(6), 526–537. <https://doi.org/10.1080/13554794.2016.1263339>
- Yamaguchi, S., & Knight, R. T. (1992). Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *84*(2), 139–148. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90018-7](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90018-7)
- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jäncke, L., & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC*

Neuroscience, 12(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-2>

Zendel, B. R., Lagrois, M.-E., Robitaille, N., & Peretz, I. (2015). Attending to Pitch Information Inhibits Processing of Pitch Information: The Curious Case of Amusia. *Journal of Neuroscience*, 35(9), 3815–3824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3766-14.2015>

Zhao, Y., Chen, X., Zhong, S., Cui, Z., Gong, G., Dong, Q., & Nan, Y. (2016). Abnormal topological organization of the white matter network in Mandarin speakers with congenital amusia. *Scientific Reports*, 6, 26505. <https://doi.org/10.1038/srep26505>

Figure legends

Figure 1. Stimuli and task. The stimuli (A) and task (B) used in the experiment. Each tone had a duration (d) of 150 ms and an inter-tone interval (ITI) of 350 ms. The stimulus-onset asynchrony (SOA) was fixed to 500 ms. In every sequence, the first three tones were the same (standard), and the fourth tone could either be identical (50%) or altered in pitch (50%). Altered tones were created by shifting the standard sound by either 6.25 or 200 cents, and each deviant represented 25% of the trials.

Figure 2. Experimental procedure. The procedure consisted in 3 separate experiment blocks during which participants completed a pitch-discrimination task. One such block was presented to the participant as a baseline before any type of stimulation was delivered. Participants then received either a frontal, temporal or sham stimulation, after which they completed another 2 blocks of the pitch discrimination task.

Figure 3. Accuracy. Participants' accuracy results (d') are presented as a function of deviant type (6.25 and 200 cents), experimental block (pre-stimulation, post-stimulation block 1 and post-stimulation block 2) and stimulation type (frontal, temporal and sham).

Figure 4. Reaction time. Participants' reaction times (ms) are presented as a function of deviant type (identical, 6.25 cents, 200 cents), experimental block (pre-stimulation, post-stimulation 1, post-stimulation 2) and stimulation type (frontal, temporal and sham).

Figure 5. Baseline ERPs for the frontal stimulation. The illustrations of the topography of each statistical effect are presented to highlight a sample of the scalp distribution at the peak of the effect. The boxes represent electrodes included in the significant cluster. For the ERP waveforms, the standard tones are presented in blue, the deviant (6.25 or 200 cents) are presented in red and their difference is in black. Vertical lines show the epoch of the cluster identified.

Figure 6. Baseline ERPs for the temporal stimulation. The illustrations of the topography of each statistical effect are presented to highlight a sample of the scalp distribution at the peak of the effect. The boxes represent electrodes included in the significant cluster. For the ERP waveforms, the standard tones are presented in blue, the deviant (6.25 or 200 cents) are

presented in red and their difference is in black. Vertical lines show the epoch of the cluster identified.

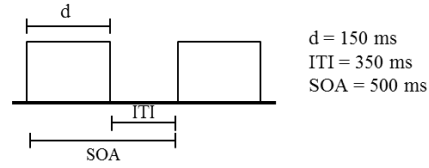
Figure 7. Baseline ERPs for the sham stimulation. The illustrations of the topography of each statistical effect are presented to highlight a sample of the scalp distribution at the peak of the effect. The boxes represent electrodes included in the significant cluster. For the ERP waveforms, the standard tones are presented in blue, the deviant (6.25 or 200 cents) are presented in red and their difference is in black. Vertical lines show the epoch of the cluster identified.

Figure 8. Differences between the ERPs for the standard to 6.25-cent deviant for each experimental block of the frontal and temporal stimulation condition. The illustrations of the topography of each statistical effect are presented to highlight a sample of the scalp distribution at the peak of the effect. The boxes represent electrodes included in the significant cluster. For the ERP waveforms, the pre-stimulation block is presented in black, the post-stimulation 1 block is presented in blue, and the post-stimulation 2 block is presented in red. To the left (A), difference waves are presented at electrode FC1 for the frontal stimulation and P1 of the temporal stimulation. Vertical lines show the epoch of the cluster identified.

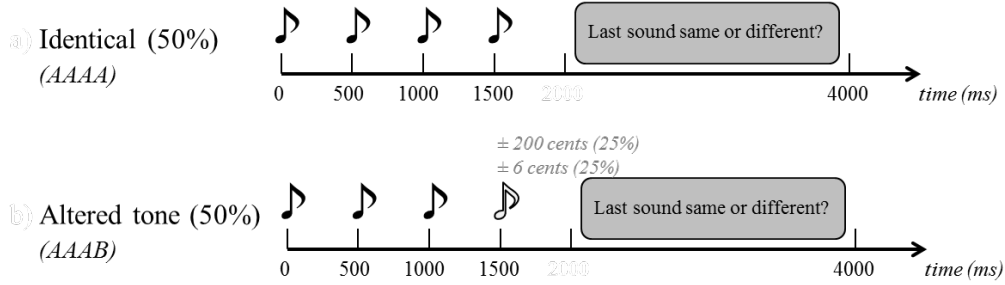
Figures

Figure 1. Stimuli and task

A) Stimuli:



Possible sequences:



B) Pitch-discrimination task: (total = 720 trials (240/bloc))

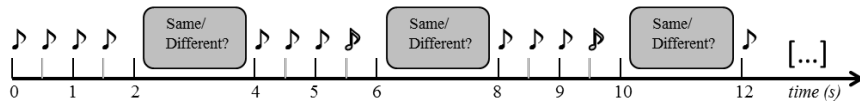


Figure 2. Experimental procedure

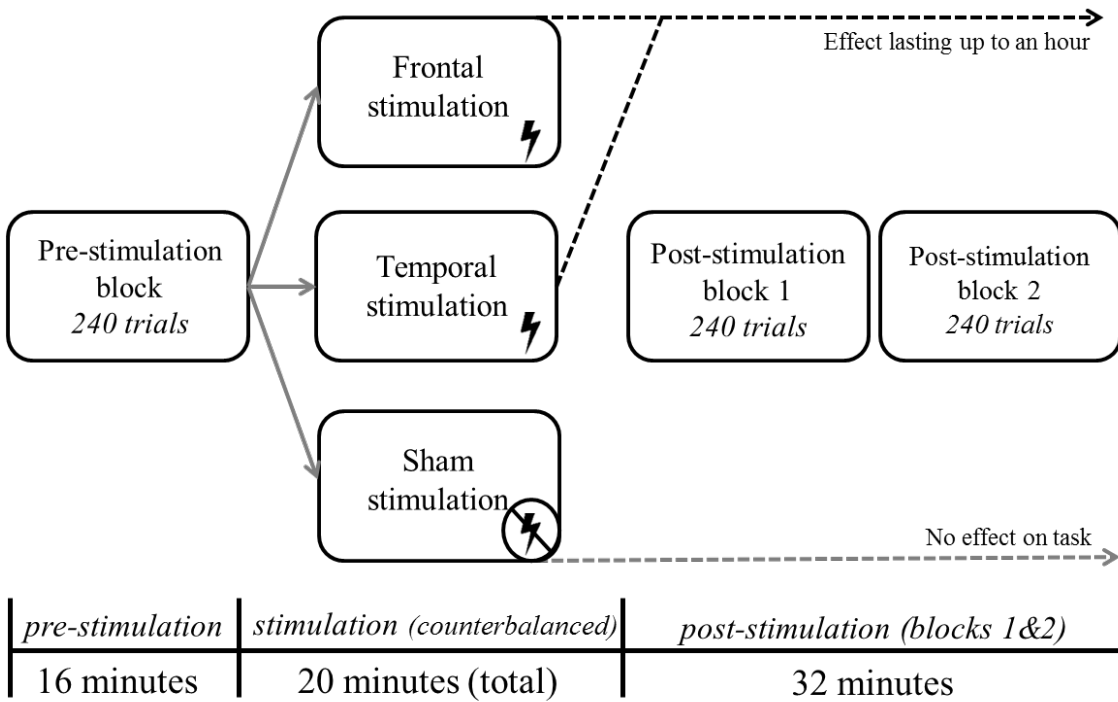


Figure 3. Accuracy

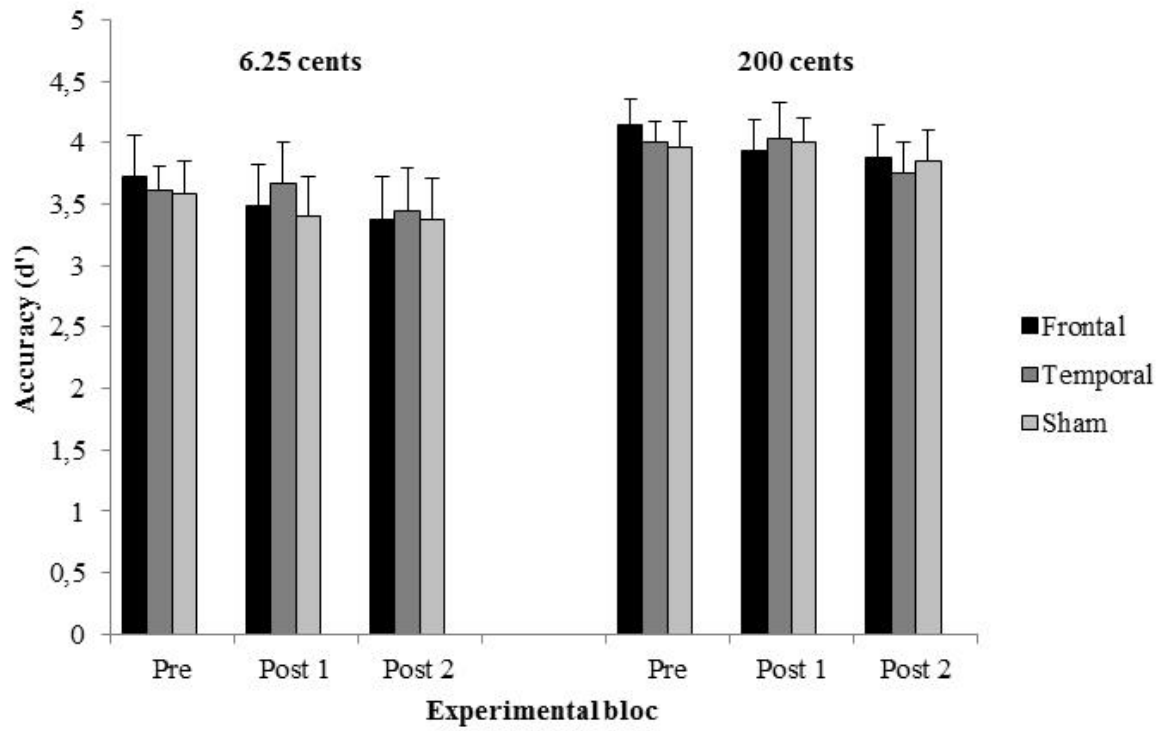


Figure 4. Reaction time

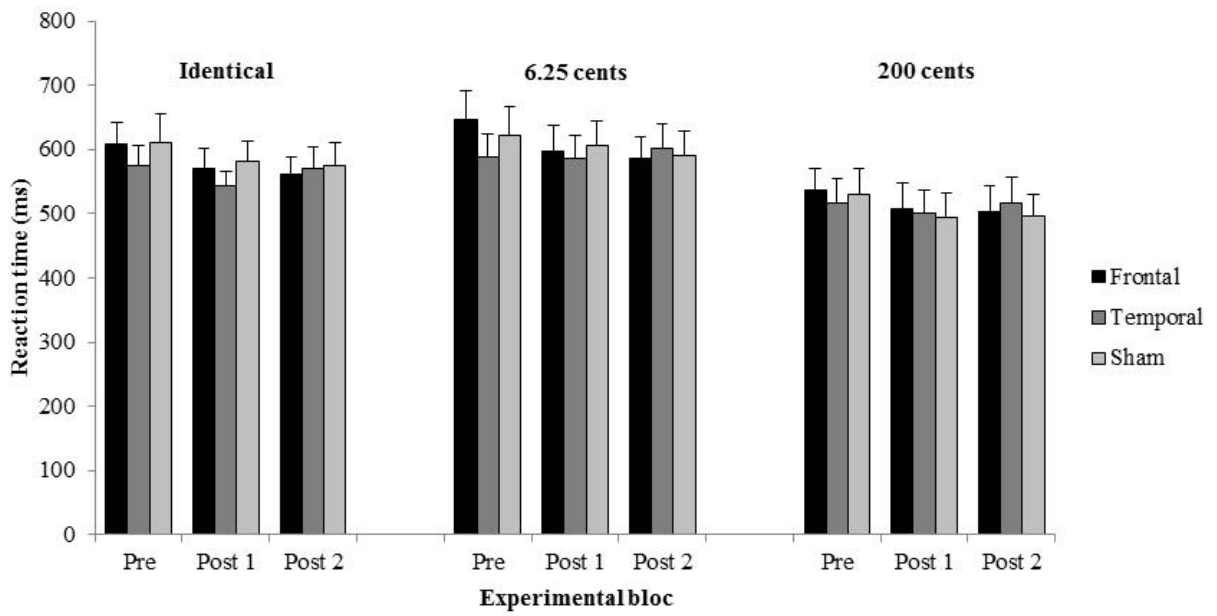


Figure 5. Baseline ERPs for the sham stimulation

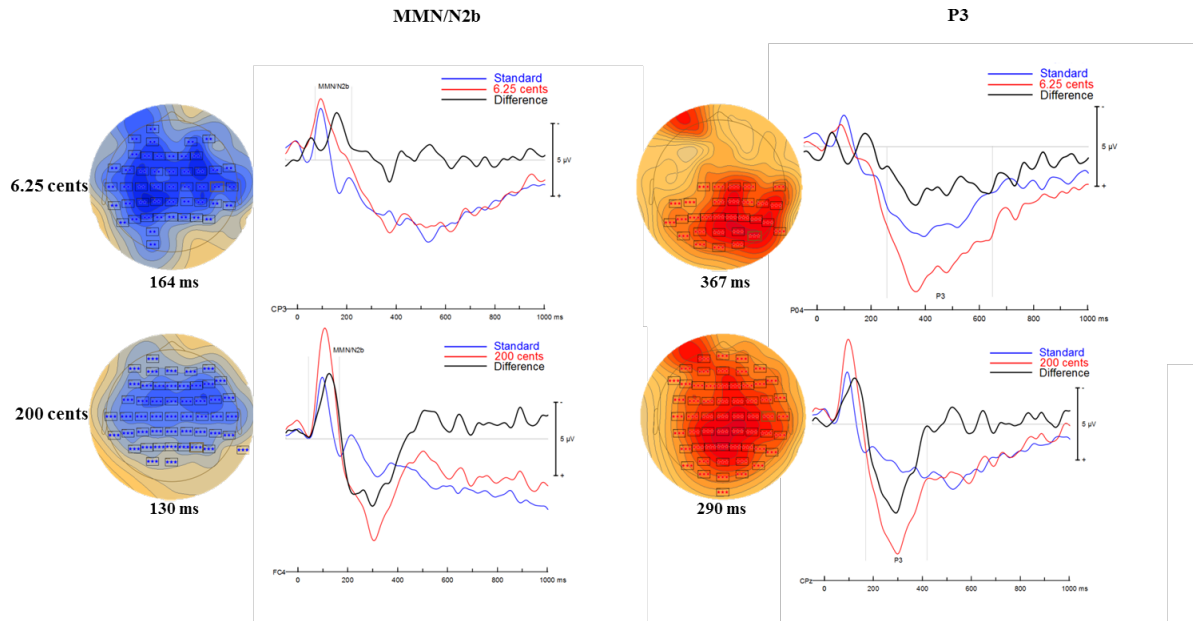


Figure 6. Baseline ERPs for the frontal stimulation

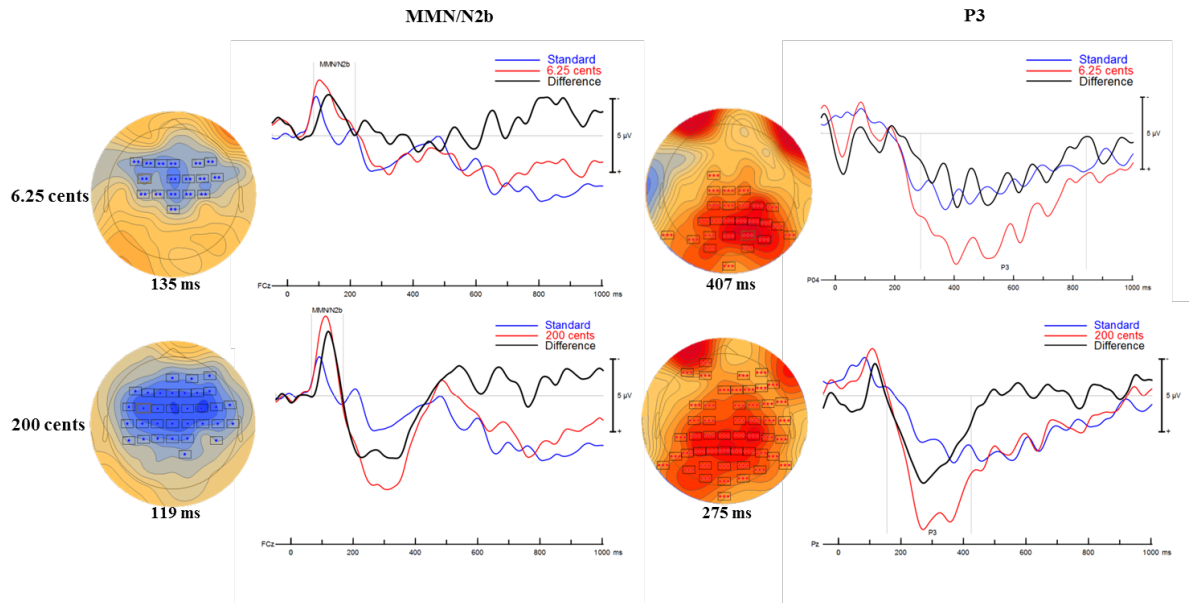


Figure 7. Baseline ERPs for the temporal stimulation

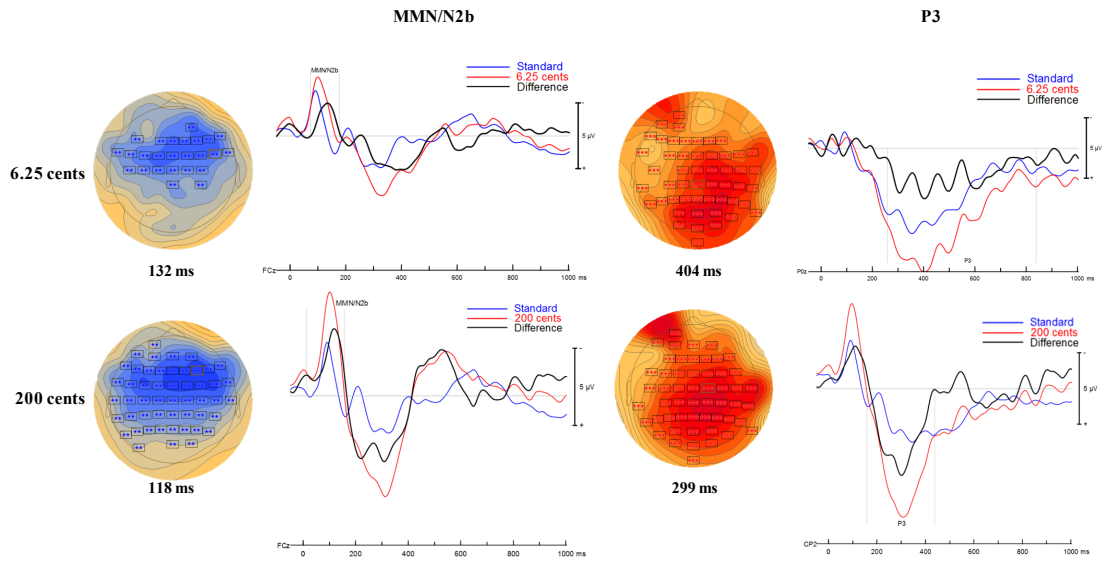
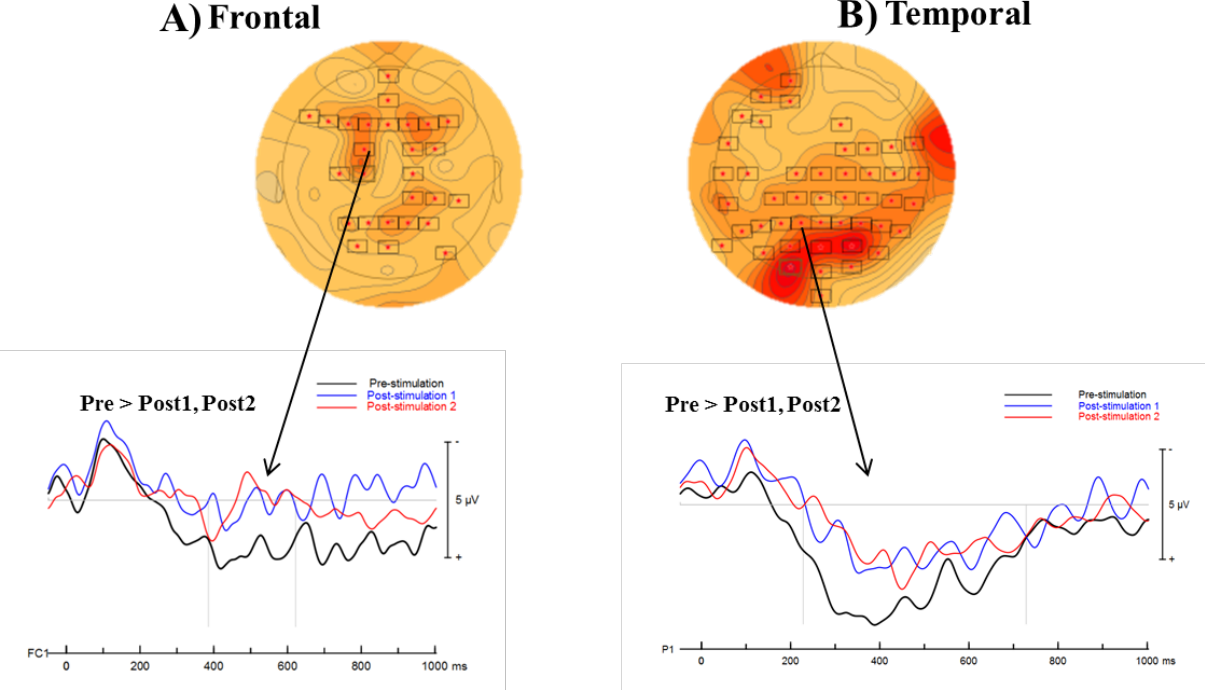


Figure 8. Differences between the ERPs for the standard to 6.25-cent deviant for each experimental block of the frontal and temporal stimulation condition



Simulation de l'amusie par stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

Le but de cette section est de résumer brièvement la méthodologie et les résultats obtenus lors d'une étude complémentaire à l'article 1 (i.e. *Modulation of electric brain responses evoked by pitch deviants through transcranial direct current stimulation*). Cette étude visait à investiguer la possibilité d'induire des caractéristiques comportementales et électrophysiologiques de l'amusie dans le cerveau normal, mais à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) plutôt que la tDCS. En effet, l'utilisation d'une bobine en forme de huit (*figure-eight coil*) permet une stimulation plus focale que la tDCS, et le champ électrique induit dans le cerveau par la TMS est moins sensible aux différences anatomiques entre les sujets que la stimulation électrique transcrânienne (Deng, Lisanby, & Peterchev, 2009, 2013). Cette étude n'a pas fait l'objet d'une publication en raison des résultats non-concluants qui ont été obtenus, pouvant potentiellement être expliqués par des incertitudes qui persistent en ce qui a trait au site de stimulation choisi.

Objectif et hypothèses

L'objectif de cette étude était d'investiguer la possibilité d'induire des caractéristiques comportementales et électrophysiologiques de l'amusie dans le cerveau normal, à l'aide d'une séquence rTMS inhibitrice appliquée au niveau de la pointe antérieure de l'insula droite (recouverte par l'operculum frontal, BA44-45 (Oishi, Faria, van Zijl, & Mori, 2010)). Des analyses préliminaires d'une étude en IRMf effectuée auprès des participants de cette étude avaient révélé que cette région était activée chez ceux-ci lors de la détection de sons déviants en contexte acoustique. Nos hypothèses étaient que, en comparaison à une stimulation *sham* et relatif à un niveau de base, l'inhibition de cette région permettrait de recréer les déficits

perceptifs retrouvés chez les amusiques, soit une réduction de la performance dans une tâche de détection de changements de hauteurs. De plus, nous anticipions une réduction de l'amplitude de la composante P3 suite à la stimulation rTMS, comme il s'agit d'un marqueur électrophysiologique de l'amusie qui reflète l'absence de détection consciente des fines variations de hauteurs.

Mentionnons par ailleurs qu'une étude pilote que nous avons effectuée a révélé que la stimulation rTMS du cortex auditif de nos participants engendrait trop d'inconfort chez eux, faisant en sorte qu'ils ne pouvaient pas soutenir une stimulation d'une durée suffisante pour en mesurer les effets. Conséquemment, il n'a pas été possible de reproduire la condition de stimulation du cortex auditif de l'article 1 dans cette étude.

Méthode

Participants

Neuf participants droitiers ont été recrutés pour cette étude ($M = 23.56$ ans ± 2.60 ans; 4 hommes). Ces participants avaient tous pris part à une étude précédente en IRMf, nous ayant permis d'obtenir leurs scans anatomiques. Tous les participants étaient non-musiciens et aucun n'a rapporté être amusique ou avoir des antécédents neurologiques. Tous remplissaient les critères d'inclusion pour une utilisation sécuritaire de la TMS (Rossi et al., 2009; Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2011).

Stimuli et tâche

Les stimuli et la tâche sont les mêmes que ceux décrit dans l'article 1 (voir la section *Materials and method – Stimuli and task* de l'article 1 pour une description détaillée). Ils sont présentés dans la figure 1 ci-dessous qui a été tirée de cet article.

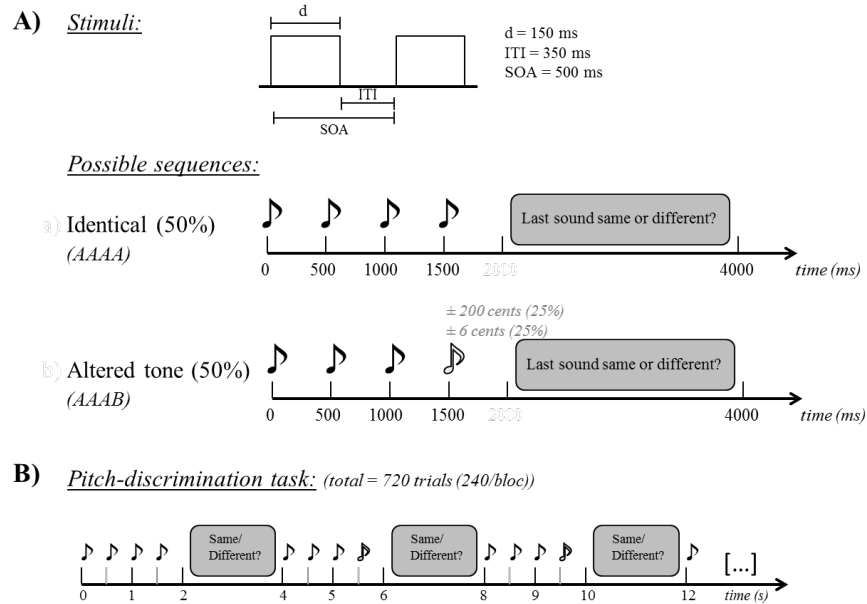


Figure 1. Stimuli et tâche de l'étude TMS. Les stimuli (A) et la tâche (B) utilisés dans l'étude. Chaque son avait une durée (d) de 150 ms et l'intervalle entre chaque son était de 350 ms (ITI). La durée totale entre la présentation de chaque son était de 500 ms (SOA). Dans chaque séquence, les trois premiers sons étaient identiques (standard) et le quatrième pouvait être identique (50% des essais) ou altéré dans sa hauteur (50% des essais). Les sons altérés ont été créés en manipulant la hauteur du son standard de 6.25 ou 200 cents, et chaque déviant représentait 25% des essais.

Paramètres TMS

La pointe antérieure de l'insula droite a été marquée sur le scan anatomique de chaque participant, préalablement importé dans le logiciel de neuronavigationBrainsight (Brainsight 2, Rogue Research Inc., Montréal, Canada). Les électrodes AF4, AF8, F6, F8 et FT8 ont été retirées du bonnet afin de permettre la stimulation TMS. Celle-ci a été effectuée à l'aide d'un stimulateur de marque Magstim (Magstim, Dyfed, UK) ainsi qu'une bobine en forme de huit de 70 mm de diamètre. Les paramètres de stimulation expérimentaux consistaient en 300 pulsations de 50Hz, appliqués sur la région cible pendant 20 secondes à intervalle de 200 ms, et à une intensité 80% du seuil moteur actif. Ce type de stimulation magnétique répétitive est

appelée *continuous theta burst stimulation* (cTBS), et permet de produire un effet d'inhibition d'environ 20 minutes sur cette région (Huang et al., 2005).

Procédure

Globalement, la procédure était la même que celle décrite dans l'article 1 (voir la section *Materials and method – Procedure* pour une description détaillée), à quelques exceptions près. Elle est présentée dans la figure 2.

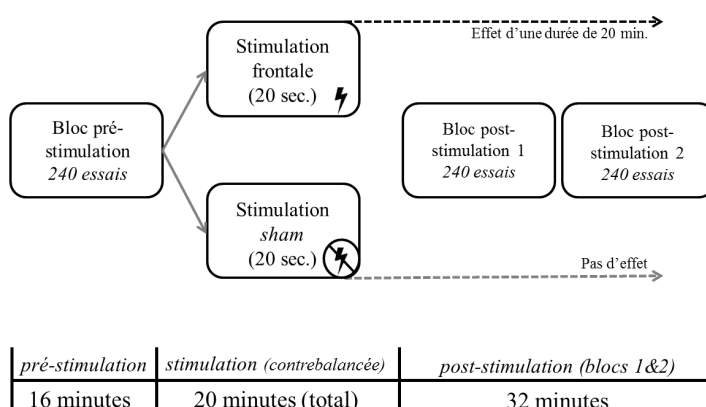


Figure 2. Procédure expérimentale de l'étude TMS. La procédure consistait en trois blocs expérimentaux séparés (pré-stimulation, post-stimulation 1, post-stimulation 2), durant lesquels les participants complétaient une tâche de détection de changements de hauteurs. Le bloc pré-stimulation était présenté avant que quelque stimulation ne soit générée. Les participants recevaient par la suite une stimulation réelle ou *sham*, après laquelle ils complétaient deux autres blocs de la tâche de détection de changements de hauteurs.

La durée de stimulation était de 20 secondes, et la durée totale entre la fin du bloc de pré-stimulation et le début du bloc post-stimulation 1 était de 20 minutes (incluant les changements de salles et la calibration des outils). Dans la condition *sham*, le champ magnétique généré par la bobine était orienté vers le haut plutôt que vers la tête, de manière à ce qu'aucune stimulation ne pénètre le crâne. La procédure de cette étude ne comprenait pas de condition de stimulation temporelle

Enregistrement électrophysiologique, analyses de données comportementales et électroencéphalographique

La procédure d'enregistrement électrophysiologique ainsi que les analyses des données comportementales et électroencéphalographiques sont les mêmes que celles décrites dans l'article 1 (voir la section *Materials and Methods – Electrophysiological recording, Data analysis (Behavioral, Electroencephalography)* pour une description détaillée).

Résultats

Résultats comportementaux

Les résultats comportementaux sont présentés dans les figures 3 et 4. Les habiletés de détection (d') ainsi que le temps de réaction (ms) ont été mesurés.

Les habiletés de détection ont été quantifiées à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées comprenant le type de stimulation (frontale¹ ou *sham*), le bloc expérimental (pré, post1, post2) et le type de son déviant (6.25 cents, 200 cents) comme facteurs intra-sujets. Le type de stimulation, le bloc expérimental et le type de son déviant ont eu un effet sur la discrimination ($F(1, 8) = 10.89, p = .011, F(2, 16) = 6.47, p = .009$ et $F(1, 8) = 18.90, p = .002$ respectivement). D'abord, les habiletés de discrimination des participants étaient globalement plus faibles dans la condition de stimulation frontale que dans la condition *sham*. De plus, celles-ci diminuaient au fur et à mesure que la tâche progressait (d' pré > d' post1 > d' post2). Toutefois, des comparaisons appariées subséquentes n'ont révélé aucune différence

¹ Comme l'operculum frontal recouvre l'insula, nous référons ici à une condition de stimulation « frontale » comme il est incertain si la stimulation TMS a su atteindre cette région plus profonde.

significative entre les blocs. Finalement, les participants avaient plus de mal à discriminer les petits déviants (6.25 cents) que les grands (200 cents). Aucune interaction significative n'a été retrouvée entre les facteurs (tous les $F < 1.62$, tous les $p > .23$).

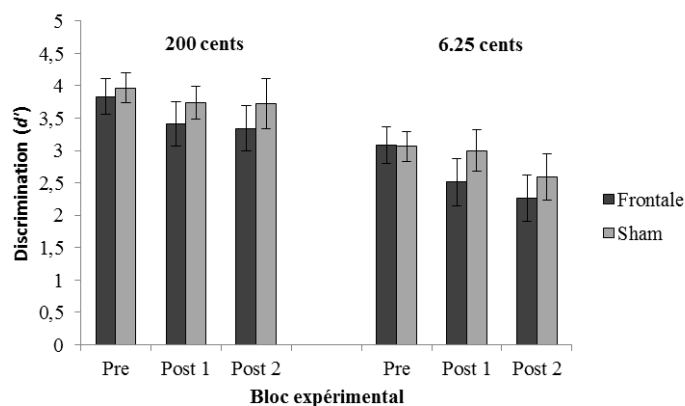


Figure 3. Habiletés de discrimination. Les habiletés de discrimination des participants (d') sont présentées en fonction du type de déviant (6.25 et 200 cents), du bloc expérimental (pré, post1 et post2) et du type de stimulation (frontale et *sham*).

Les temps de réaction ont été quantifiés à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées comprenant le type de stimulation (frontale ou *sham*), le bloc expérimental (pré, post1, post2) et le type de son (6.25 cents, 200 cents, standard) comme facteurs intra-sujets. Le type de stimulation et le type de son ont eu un effet sur les temps de réaction ($F(1, 8) = 5.44, p = .048$), $F(2, 16) = 8.84, p = .003$). D'abord, les temps de réaction des participants étaient globalement plus lents dans la condition de stimulation frontale comparativement à la condition *sham*. De plus, des comparaisons appariées ont révélé que les temps de réaction étaient significativement plus lents lorsque les participants devaient détecter les petits déviants (6.25 cents) en comparaison des grands (200 cents) ($p = .015$). Finalement, aucun effet du bloc expérimental n'a été retrouvé, ni aucune interaction significative entre les facteurs (tous les $F < 1.67$, tous les $p > .18$).

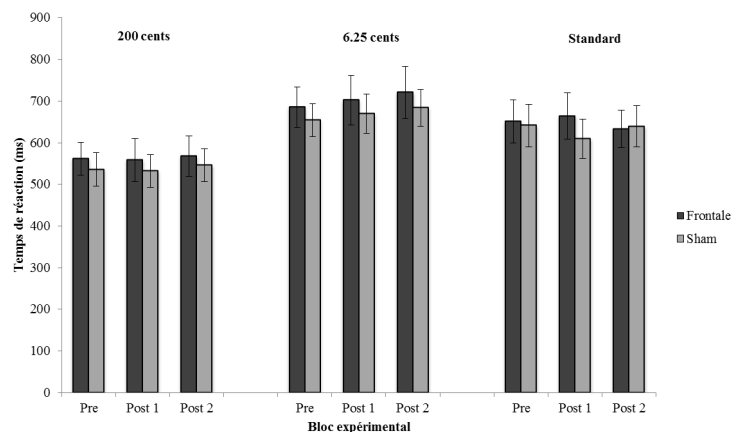


Figure 4. Temps de réaction. Les temps de réaction des participants (ms) sont présentés en fonction du type de son (6.25 cents, 200 cents et standard), du bloc expérimental (pré, post1 et post2) et du type de stimulation (frontale et *sham*).

Résultats électroencéphalographiques

Les analyses ont été effectuées en deux temps, comme pour l'étude décrite dans l'article 1. Dans la première étape, des tests-t avec permutation ont été effectués sur les données EEG afin de comparer les ERPs obtenus suivant la présentation d'un son standard aux ERPs obtenus après la présentation d'un son déviant. Cette analyse a permis de révéler que la tâche générait bien une MMN/N2b et une P3 chez nos participants, avant que toute stimulation soit appliquée. Ces résultats reflètent donc ce qui a été retrouvé dans la première étape de l'article 1 et dans la littérature (ex. Näätänen & Gaillard, 1983; Näätänen, Gaillard, & Mäntysalo, 1978; Näätänen et al., 2007; Näätänen, Simpson, & Loveless, 1982; Polich, 2007; Polich & Kok, 1995).

Par la suite, des ANOVAs avec permutation ont été effectuées sur les données EEG. Elles ont été réalisées séparément pour chaque type de stimulation (frontale et *sham*) afin de comparer les courbes de différence (déviant – standard) calculées entre 0-1500 ms pour

chaque bloc expérimental (pré, post1 et post2). Les résultats n'ont révélé la présence d'aucun cluster significatif pouvant correspondre à une modulation de la P3 ou de la MMN/N2b.

De plus, des analyses de la composante N1 ont également été effectuées à l'aide d'ANOVAs avec permutation. Elles ont été réalisées séparément pour chaque type de stimulation (frontale et *sham*) et visaient à comparer les ERPs obtenus lors de la présentation de sons standards, entre 80-130 ms. Les résultats n'ont révélé la présence d'aucun cluster significatif pouvant correspondre à un changement d'activité dans cette fenêtre.

Discussion

Les résultats de cette étude suggèrent qu'une stimulation rTMS inhibitrice (i.e. cTBS) ayant pour cible la pointe antérieure de l'insula droite ne parvient pas à induire, chez le sujet normal, des changements comportementaux et électrophysiologiques qui reproduisent ceux observés chez les amusiques. En effet, aucun changement significatif par rapport au niveau de base et en comparaison à une stimulation *sham* n'a été observé suite à la stimulation cTBS (i.e. aucune interaction entre le type de stimulation et le bloc expérimental). Une incertitude persiste toutefois quant à l'endroit exact qui a été stimulé lors de cette étude. Il est possible que la stimulation ait perturbé l'activité de BA 44-45, sans toutefois que cela ait eu d'effets mesurables dans nos tâches. Il est également possible que la stimulation cTBS n'ait pas pu atteindre l'insula droite comme il s'agit d'une structure profonde. De plus, l'échantillon de neuf participants pourrait avoir été insuffisant pour mettre en évidence un effet de stimulation sur les données comportementales et électrophysiologiques recueillies. Ainsi, il n'est pas possible de se prononcer avec certitude sur les raisons qui sous-tendent l'absence de changements comportementaux et électrophysiologiques dans cette étude.

Article 2: Activation in the right inferior parietal lobule reflects the representation of musical structure beyond simple pitch discrimination

Isabelle Royal^{1,2,3*}, Dominique T. Vuvan^{1,2,3}, Benjamin Rich Zendel^{1,2,3}, Nicolas Robitaille²,
Marc Schönwiesner^{1,2,3}, & Isabelle Peretz^{1,2,3}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, Québec, Canada

² International Laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), Université de
Montréal, Québec, Canada

³ Center of Research on Brain, Language and Music (CRBLM), McGill University, Québec,
Canada

Publié dans : PLoS ONE (2015), 11(5) : e0155291.

doi : 10.1371/journal.pone.0155291

Abstract

Pitch discrimination tasks typically engage the superior temporal gyrus and the right inferior frontal gyrus. It is currently unclear whether these regions are equally involved in the processing of incongruous notes in melodies, which requires the representation of musical structure (tonality) in addition to pitch discrimination. To this aim, 14 participants completed two tasks while undergoing functional magnetic resonance imaging, one in which they had to identify a pitch change in a series of non-melodic repeating tones and a second in which they had to identify an incongruous note in a tonal melody. In both tasks, the deviants activated the right superior temporal gyrus. A contrast between tonal deviants in the melodic task and pitch deviants in the non-melodic task (melodic > non-melodic) revealed additional activity in the right inferior parietal lobule. Activation in the inferior parietal lobule likely represents processes related to the maintenance of tonal pitch structure in working memory during pitch discrimination.

Introduction

The human auditory system is highly sensitive to pitch, and many studies have documented how the brain processes pitch change. The standard approach has been the oddball paradigm, characterized by the presentation of sequences of repetitive identical auditory stimuli that are infrequently interrupted by a deviant stimulus that differs in pitch.

Using this paradigm, electroencephalographic (EEG) and magnetoencephalographic (MEG) studies have found that the brain's automatic response to deviant stimuli is indexed by a response called the mismatch negativity (MMN) (Näätänen, Paavilainen, Rinne, & Alho, 2007). Whereas the MMN can be evoked when attention is directed away from the auditory environment, later components such as the P3a and P3b reflect the orientation of attention towards the deviant sound, and are elicited by the detection and evaluation of the deviant target. The P3a is thought to originate from frontal attention-orienting mechanisms as well as from the processing of novelty, whereas the P3b requires the stimulus to be task-relevant, and is thought to originate from the temporo-parietal activity associated with attention, and could be related to subsequent memory processing (Polich, 2007).

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been used to investigate the specific brain regions activated by pitch oddball tasks, and several regions have been shown to be activated by the presentation of deviant sounds. These areas include the bilateral superior temporal gyri (STG), the right inferior frontal gyrus (IFG) as well as the right inferior parietal lobule (IPL) (Molholm, Martinez, Ritter, Javitt, & Foxe, 2005; Opitz, Rinne, Mecklinger, von Cramon, & Schröger, 2002; Schönwiesner et al., 2007). Moreover, the right STG has been found to be more sensitive to pitch change than the left STG (Hyde, Peretz, & Zatorre, 2008),

consistent with the notion that the right auditory cortex has a finer pitch resolution than the left (Boemio, Fromm, Braun, & Poeppel, 2005; Schonwiesner, Rübsem, & Von Cramon, 2005; Zatorre & Belin, 2001).

The ability to detect pitch change is also critical for music perception. In a musical context, detecting a sour note requires establishing a mental representation of the tonal structure, and then recognizing a deviation. Interestingly, violations of more complex auditory sequences based on the Western tonal system, such as melodies or chord progressions evoke an automatic response, known as an Early Right Anterior Negativity (ERAN; Koelsch, 2011; Koelsch & Siebel, 2005). Moreover, like pitch oddballs, tonal violations elicit a late, attention dependent response. This response, called the P600, is thought to reflect the integration of current pitches into the ongoing tonal context (Besson & Faïta, 1995; Brattico, Tervaniemi, Näätänen, & Peretz, 2006).

Previous studies have shown that the predominant generator of the ERAN is the inferior frontal gyrus (Maess, Koelsch, Gunter, & Friederici, 2001). Furthermore, tonally incongruous chords evoke increased bilateral activity in the STG and IFG (Stefan Koelsch, 2011; Stefan Koelsch & Siebel, 2005; Tillmann, Janata, & Bharucha, 2003), similar to the regions implicated in pitch change detection tasks performed in non-musical contexts. Accordingly, there is ample evidence linking specific brain regions with the processing of pitch changes, and functional studies contrasting the ERAN and MMN (Koelsch et al., 2001; Koelsch, 2009).

It is currently unclear whether any brain areas preferentially process pitch violations in musical contexts relative to pitch differences heard in non-musical contexts. The purpose of

this study was to compare pitch change detection in these two distinct contexts in order to determine which brain areas are activated preferentially to pitch violations in music, beyond simple pitch discrimination.

We anticipated that processing pitch violations in musical (melodic) and non-musical (non-melodic) contexts would increase the blood oxygen level-dependent (BOLD) signal bilaterally in the STG and IFG. We expected to observe increased activation in the right STG during the melodic task as compared to the non-melodic task, as this area has been implicated in music-specific processing (Liégeois-Chauvel, Peretz, Babai, Laguitton, & Chauvel, 1998; Nan & Friederici, 2013; Zatorre, Evans, & Meyer, 1994).

Materials and Methods

Participants

14 healthy right-handed participants were recruited and provided their written informed consent to participate in this study ($M = 23.3$ years ± 3.6 years; 5 males). None of the participants reported having undergone formal musical training, suffered from amusia, or had a history of neurological conditions, and all participants fulfilled the inclusion criteria for the safe use of fMRI. The research protocol was approved by the *Comité Mixte d'éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie Québec (CMER-RNQ)* of the *Functional Neuroimaging Unit (UNF)* affiliated with the *Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM)*.

Stimuli and behavioral procedure

Melodic task

Stimuli

Stimuli for the melodic task consisted of 90 novel melodies, which were created using a synthesized piano timbre and a constant attack. Melodies were composed in the key of C and transposed to the keys of D and G, and ranged in pitch from F#3-B5 (F0 = 185-991 Hz). On average, each melody contained 8.6 tones and were presented at a tempo of 120 beats per minute. Each melody was 1 bar in length (4 beats) and lasted for 2 seconds. There was 1 second of silence between the presentations of each melody (Fig. 1). To create deviant stimuli, the original 90 melodies were modified so that the last tone (i.e., target tone) was altered in pitch. The modified tone was always the final note of the melody and was always 500 ms long (quarter note). *Out-of-tune* melodies were created by shifting the target tone by 50 cents, such that the note was not part of the chromatic nor diatonic scales. *Out-of-key* melodies were created by shifting the target tone by 100 cents (1 semitone), such that the note was part of the chromatic scale, but not part of the pitch set (diatonic scale) used for the melody. Accordingly, for the melodic task there were three stimulus types: *in-key*, *out-of-key* & *out-of-tune* for a total of 810 possible stimuli (i.e. 90 melodies X 3 stimulus types X 3 keys).

[Insert Figure 1 here]

Task

In the melodic task, participants heard a melody and had to judge whether the last note was incongruous. Half of the presented melodies were *in-tune*, 25% were *out-of-tune* and 25% were *out-of-key*. The question was formulated in one sentence, presented on the screen. Their judgment as well as their level of confidence were recorded for each trial on a four point scale (1-congruous, sure; 2-congruous, not sure; 3-incongruous, not sure; 4-incongruous, sure) using

two 2-button response boxes (one for each hand). Participants used the index and middle fingers on each hand to respond. Button-response mappings were counterbalanced across participants. Recoding of the responses was done in order to analyze accuracy and confidence separately. Participants' reaction times were also measured. The melodic task consisted of 384 out of 810 possible melodies presented randomly.

Non-melodic task

Stimuli

Stimuli for the non-melodic task were sequences of four synthesized tones created by combining square and sine waves to create a piano timbre. Each tone had a duration of 250 ms (onset ramp = 30 ms, offset ramp = 20 ms) and the four tones were presented in succession without intervening silences, creating a sequence that lasted for one second (Fig. 2). There was one second of silence between presentations of each sequence. The first three tones were always played at a pitch level of A4 (440 Hz), and the fourth tone (i.e., target tone) could either be identical (AAAA) or altered (AAAB) in pitch. The altered tones (B) were either higher or lower in pitch than the identical ones (A), with pitch differences of 6.25 cents (438 or 442 Hz), 12.5 cents (437 or 443 Hz) or 50 cents (427 or 453 Hz). Accordingly, for the non-melodic task there were four stimulus types: *identical*, *6.25 cents*, *12.5 cents* & *50 cents*, and each stimulus type represented 25% of the trials.

[Insert Figure 2 here]

Task

In the non-melodic task, participants heard a sequence of four tones and had to judge whether the fourth tone was higher or lower in pitch than the preceding tones. The question

was formulated in one sentence, presented on the screen. Their answers as well as their level of certainty were recorded on a four-point scale (1 - higher, sure; 2 - higher, not sure; 3 - lower, not sure; 4 - lower, sure) using two 2-button responses boxes (one in each hand). Button-response mappings were counterbalanced across participants. Recoding of the responses was done in order to analyze accuracy and confidence separately. Participants' reaction times were also measured. The non-melodic task consisted of 384 sequences presented randomly.

Imaging parameters

Anatomical T₁-weighted images (3D MPRAGE: echo time = 3 ms, repetition time = 2300 ms, matrix size: 256 × 256 × 176, voxel size 1 × 1 × 1 mm) were acquired for every subject on a Siemens TIM Trio 3 Tesla MRI scanner using a 12-channel head-coil. Functional images were acquired using an echo-planar EPI T2* sequence (TR/TE=2000/30 ms, flip angle = 75°, voxel size = 3 x 3 x 3.2 mm (28.8 mm³), FOV= 192 mm x 192 mm, 33 slices per volume).

fMRI protocol

Tasks were administered with a computer running Matlab (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA). Stimuli were presented using scanner-compatible earplugs with foam inserts, and the volume was set to a loudness that was comfortable for the participant before the scanning began. Melodic and non-melodic tasks were presented separately in sequence with the order of task presentation counterbalanced between participants (i.e. the order of blocks for each condition were alternated). In order to equalize the number of trials received of each task, participants were presented with 3 blocks of the melodic task (3 x 128 melodies = 384 trials) and 2 blocks of the non-melodic task (2 x 192 sequences = 384 trials). The different

numbers of blocks for the two conditions were the consequence of the different trial lengths (i.e. 2s vs. 3s). 242 functional volumes were acquired in each block.

Data processing and analyses

Functional data were analyzed using SPM8 (Statistical Parametric Mapping). For each individual, functional images were registered to the individual high-resolution anatomical image using linear registration and then registered to the ICBM152 standard brain for the group analysis using nonlinear registration. Functional data were motion-corrected using the motion correction in SPM8, high-pass filtered, preserving information below 128 Hz and spatially smoothed using a Gaussian kernel of 5 mm full width at half maximum. Brain responses to each stimulus were modeled from the onset of the target tone (i.e., final note in melodic task and 4th tone in non-melodic task) based on a regressor derived from the canonical hemodynamic response function. Two analyses were done on the data. First, to remove any unwanted timbre effects, contrasts were calculated between the deviant tone and standard (in-key or identical), separately in both melodic and non-melodic tasks (Halpern, Zatorre, Bouffard, & Johnson, 2004; Menon et al., 2002). Specifically, in the melodic tasks, we calculated an *out-of-key* > *in-key* contrast and an *out-of-tune* > *in-key* contrast, whereas for the non-melodic task, we calculated *6.25 cent deviant* > *identical*, *12.5 cent deviant* > *identical* and *50 cent deviant* > *identical* contrasts. For these contrasts, we used a one-sample t-test corrected for multiple comparisons using a p-value adjusted by the false detection rate (FDR) at the group level to determine which brain regions were more active for the deviant note. These contrasts identified brain regions associated with deviance detection, separately in a melodic and a non-melodic context. While the size of the deviances are the same in both

conditions, they are relative to an expected note in the melodic condition as opposed to being directly comparable to a repeated standard note in the non-melodic condition. This is an important feature of the study, as it permits the examination of how similar deviances are differentially processed in melodic and non-melodic contexts.

Next, we compared deviance detection between the melodic and non-melodic tasks. Note that the out-of-tune change in the melodic task was of the same size as the 50-cent deviant in the non-melodic task. Accordingly, we compared the 50-cent change contrast between the melodic and the non-melodic task. More specifically, for each participant we generated individual t-maps for these two contrasts (i.e., [*out-of-tune* > *in-key*] vs. [*50 cent* > *identical*]) to identify regions unique to processing pitch deviants in melodic and non-melodic tasks. For all contrasts, we used a whole brain search (threshold: $p < .001$, $K_e = 10$) to identify significant regions. Clusters of at least 10 voxels where the probability of false-detection was below .05 for the entire cluster were considered significant. Only clusters located in cortical grey matter structures are reported.

Results

Behavioral results

Behavioral results for the melodic task are displayed in Fig. 3, whereas the results for the non-melodic task are displayed in Fig. 4. Participants' performance was assessed in terms of (A) accuracy (% correct), (B) confidence (% sure) and (C) reaction times (ms) for both the melodic and non-melodic tasks.

[Insert Figure 3 here]

[Insert Figure 4 here]

Melodic task

For the melodic task, accuracy, confidence and reaction time were each quantified using repeated measures one-way ANOVA with stimulus type (i.e. in-tune, out-of-key, out-of-tune) as a within-subject factor (Fig. 3). There was a main effect of stimulus type on accuracy, $F(2, 22) = 3.98, p = .03$ (Fig. 3a). However, when correcting for multiple comparisons using Tukey's HSD test, the accuracy difference were not significant. Neither confidence nor reaction time were impacted by stimulus type, $F(2, 22) = 1.10, p = .35$ and $F(2, 22) = 2.14, p = .14$, respectively (Fig. 3b,c).

Non-melodic task

For the non-melodic task, accuracy, confidence and reaction time were each quantified using repeated measures ANOVA (Fig. 4) with stimulus type (6.25, 12.50 and 50 cents) as a within-subject factor. Data for the *identical* stimulus type was not included in this analysis because the forced choice task demanded a response of 'higher in pitch' or 'lower in pitch', thus yielding accuracy of ~ 0 for this condition (as there was no correct answer). In order to confirm that participants did not show a response bias in the identical condition, "higher" responses were coded as 1 and "lower" responses were coded as 0, and then a one-sample t-test against a value of 0.5 (i.e., no bias towards either response) was calculated. This test indicated that responses were not biased, $t(12) = 1.23, p = .24$.

In a first step, the ANOVAs for accuracy, confidence, and reaction time were run with pitch change direction (up and down) as an additional within-subjects factor. The main effect of pitch change direction was found to be not significant in all cases, nor did pitch change

direction interact significantly with stimulus type (all F values < 6.11 , all p values $> .05$). Therefore, we collapsed our data across the two pitch change direction categories for the subsequent analyses.

Accuracy increased as the pitch deviation increased, $F(3, 36) = 22.70$, $p < 0.001$ (Fig. 4a). However, when correcting for multiple comparisons using Tukey's HSD test, the accuracy difference between the different deviation conditions were not significant. Furthermore, one-sample t -tests revealed that accuracy was above chance in all deviant conditions (all p values $< .001$).

Confidence increased as the size of the pitch deviant increased, $F(3, 36) = 18.51$, $p < .001$ (Fig. 4b). However, when correcting for multiple comparisons using Tukey's HSD test, the accuracy difference conditions were not significant.

Reaction time was shortest when pitch deviation was largest, $F(3, 36) = 4.17$, $p = .01$ (Fig. 4c). Pair-wise comparisons as well as a Tukey's HSD test confirmed that reaction times were shorter for the 50 cent deviant compared to the 6.25 deviant, $t(12) = -3.00$, $p = .01$, but no significant differences were found between the 50 cents and 12.5 deviants and between the 12.5 and 6.25 deviants ($p = .07$ and $.09$ respectively).

Imaging results

Imaging results are presented in Tables 1-4 and Figs. 5 and 6. Voxel sizes were 3 X 3 X 3.2 (28.8 mm³). For the melodic task, out-of-tune melodies elicited greater activity in the right STG and IPL compared to in-tune melodies (Fig 5b, Table 1). For the out-of-key melodies, no clusters met our statistical criteria. For the non-melodic tasks, both 50 cent and 12.5 cent deviants evoked greater activity in the STG, cingulate, and other areas (Fig 5a, Table

2-3). For the 6.25 cent deviant, no clusters met our statistical criteria. Regions where neural activity was greater for melodic deviance detection compared to non-melodic deviance detection are presented in Table 4 and Fig. 6. The only significant region was the inferior parietal lobule/supramarginal gyrus. There were no regions where neural activity was significantly greater for the non-melodic task compared to the melodic task.

[Insert Table 1 here]

[Insert Table 2 here]

[Insert Table 3 here]

[Insert Table 4 here]

[Insert Figure 5 here]

[Insert Figure 6 here]

In order to examine whether the observed right IPL activation was related to task difficulty, additional contrasts were performed in the non-melodic task. Using the same imaging parameters, the (difficult) 12.5 cents > (easy) 50 cents contrast did not yield any clusters meeting the statistical criteria. Thus, it is unlikely that the observed right IPL activation reflects a difficulty effect.

Discussion

The present study compared pitch change detection in two distinct contexts: (1) a melodic context and (2) a non-melodic context. The purpose was to determine which brain areas are activated uniquely or preferentially by deviants in the musical context, which theoretically requires the processing of musical structure in addition to pitch change detection.

Consistent with our hypotheses and previous research, we found significant activation in the right superior temporal gyrus (STG) during pitch violations in both melodic and non-melodic contexts, (e.g. Opitz et al., 2002; Schönwiesner et al., 2007). Only the right IPL was significantly more active in the melodic task compared to the non-melodic task, and this activation was limited to out-of-tune deviants. This comparison required the use of naturalistic materials to reflect the information available to listeners during music listening. Accordingly, our findings suggest a hemispheric asymmetry for pitch processing in a musical context, where right temporo-parietal structures show preferential processing for the evaluation of pitch information in terms of tonal structure.

Brain areas underlying general pitch processing and discrimination

Past research on brain responses to pitch deviants suggest a key role for the auditory areas of the STG and frontal cortices (Alho, 1995; Giard, Perrin, Pernier, & Bouchet, 1990). In both the melodic and the non-melodic contexts, the presence of deviant notes increased activation within the STG. Several studies have shown similar temporal activations during pitch discrimination tasks in a melodic and non-melodic setting (Lappe, Steinsträter, & Pantev, 2013; Seger et al., 2013; Zatorre et al., 1994). Using fMRI in humans, Norman-Haignere et al. (2013) have shown that pitch-sensitive brain regions exhibited an overall preference for resolved harmonics compared to unresolved harmonics and noise, and that pitch responses were biased towards anterior regions of the superior temporal plane of the auditory cortex. Barker et al. (2013) also showed greater pitch-related activation in a pre-defined pitch-responsive region, encompassing parts of the central and lateral Heschl's gyrus and planum temporale, than in the medial Heschl's gyrus for pitch and slow spectrotemporal variations as

compared to baseline Gaussian noise, further implicating these regions in pitch processing. The STG has long been known to be an important region for pitch processing (Patterson, Uppenkamp, Johnsrude, & Griffiths, 2002; Reiterer et al., 2005). The lack of activation observed in frontal regions during pitch discrimination in the present study was surprising, and may have been due to the high rate of stimulus presentation, as well as the fact that deviant and non-deviant stimuli were presented randomly, rather than within blocks. The STG likely responds quickly to a changing environment as it processes successive auditory inputs. In contrast, the frontal regions are involved in monitoring and interpreting the deviant in order to initiate a behavioural response, and thus might operate differently in time (e.g. Schönwiesner et al., 2007; Tse, Tien, & Penney, 2006). This could result in overlapping frontal activity between trials and a lack of difference between deviant and non-deviant trials.

Music specific processing

The right IPL was the only region uniquely activated by the melodic task, and this activation was elicited by one specific kind of deviants in the melodic task, namely the out-of-tune deviants. The IPL is active when comparing melodies that are identical, but transposed (Foster & Zatorre, 2010), and when comparing melodies that differ in terms of their melodic structure or rhythm (Jerde, Childs, Handy, Nagode, & Pardo, 2011). Consequently, the IPL has been frequently associated with tonal working memory. Tonal working memory allows for the storage and manipulation of information and facilitates the comparison of melodies (Gaab & Schlaug, 2003; Koelsch et al., 2009). For instance, Koelsch and colleagues (2009) presented participants with strings of sung syllables, and showed that rehearsal of verbal as well as tonal information activated a network of brain areas including the IPL. Interestingly, there is

considerable overlap between verbal and tonal working memory (Gaab & Schlaug, 2003; Hickok, Buchsbaum, Humphries, & Muftuler, 2003; Koelsch et al., 2009; Zatorre et al., 1994). In the current study, no verbal task was performed, thus, the IPL activation unique to the melodic task likely underlies working memory processes that are related to comparing incoming acoustic information to a representation of the musical context.

Support for this hypothesis comes from Foster and Zatorre (Foster & Zatorre, 2010), who showed that the right intraparietal sulcus (IPS) was activated by a transposed melody discrimination task, but not a simple melodic comparison. The transposition task involved a four-semitone transposition between the target and comparison patterns, and thus required listeners to use interval information rather than the absolute value of the individual pitches in the melody to make the comparison. Furthermore, the activity within the right IPS predicted task performance for both musicians and nonmusicians in the transposed melody condition. The authors concluded that the IPL played a role in the relative pitch computation required by the task, and more importantly likely plays an important role in transforming high-level melodic auditory information. Further support for this proposal comes from other studies that have found activation near the IPL for other mental musical transformations (Foster & Zatorre, 2010; Zatorre, Halpern, & Bouffard, 2010). For example, the IPS was activated when asking participants to mentally reverse a melody (Zatorre et al., 2010). Additionally, a conjunction analysis revealed that the right IPS was active for both the musical mental reversal task and the transposed melody discrimination task described above, highlighting the IPS' role in musical transformations.

In the current study, participants had to maintain the key of each melodic sequence in working memory in order to be able to detect deviations. Our data indicate that integrating

deviant events into the ongoing tonal context is supported by activity in the IPL. Unlike previous studies, which have used musical chords, the current task used monophonic melodies, which require time to establish a tonality. Interestingly, when comparing brain activations between tonic chords (most structurally important) and subdominant chords (less structurally important) placed at the end of a chord sequence, Tillmann et al. (Tillmann et al., 2006) found increased activation in the supramarginal gyrus. The peak of this activity was inferior to the IPL/supramarginal peak observed in the melodic task in the current study. In the case of Tillmann et al.'s study (Tillmann et al., 2006), each chord could establish a tonal structure, whereas in the current study a few tones are needed in order to establish a musical key. Therefore, the overall pattern of results suggests that more superior portions of the IPL are involved in establishing a tonal center from melodies that unfold over time. However, here IPL activation was observed for out-of-tune tones and not for the out-of-key notes. Melodically, out-of-key notes are sometimes used by composers to add tension and complexity to their work. In contrast, out-of-tune notes are rarely used, and would be difficult to perform on many instruments, like a piano. In other words, an out-of-key note violates the diatonic scales but may be part of the melody because it is a legal note (i.e., part of the chromatic scale), whereas the out-of-tune note is unlikely to be part of any conventional melody in the Western tonal system. Thus, the out-of-tune note could possibly have been perceived as more salient. Accordingly, the observed activity in the right IPL is likely associated with a working memory process that is tracking tones for tonal incongruity (Alain, He, & Grady, 2008).

One limitation of the current study was the difference in the proportion of non-deviant trials in the melodic and non-melodic tasks. In the melodic task half of the presented melodies

were non-deviants, while in the non-melodic task only 25% were non-deviants. Additionally, the melodic task covered a wider frequency range than the non-melodic task, which could have led to stronger adaptation in the non-melodic task. Finally, the nature of the behavioral tasks also differed slightly between the conditions (i.e. congruence judgment vs. up-down discrimination), which might have had an unavoidable effect on task difficulty. Because the melodic task involved more cognitive or higher-level processing, the difficulty might always be greater for this type of task compared to a non-melodic task. Therefore, even if deviant magnitudes were to be adjusted to achieve equivalent accuracy or reaction times, low-level differences would still remain.

To overcome these limitations, we compared brain activation between the melodic and non-melodic tasks using within-task contrasts that were calculated first. By comparing the within-task standard note (i.e., in-key/identical) with the deviant (out-of-key/out-of-tune; different), we controlled for any stimulus specific effects in each task and isolated neural processes related only to processing the deviant note. Furthermore, comparing the “difficult” to the “easy” conditions in the non-melodic task did not reveal significant IPL activation, and there was no significant difference in accuracy between the melodic and non-melodic tasks. Therefore, the IPL activation seen for the out-of-tune deviants in the melodic context is unlikely to reflect a difficulty effect. Nonetheless, future studies should be careful in adequately matching task difficulty in order to avoid this potential confound.

Additionally, the possibility that stimulus-specific adaptation might have played a role in the recorded brain activity patterns cannot be excluded. The idea that neural responses to deviant sounds can be explained by neural adaptation is not new. For instance, Jääskeläinen et al. (2004) proposed that the mismatch negativity (the ERP response to auditory deviants)

could be explained by neural adaptation (indexed by subtracting the N1 to standard sounds from those to deviant sounds). However, Näätänen et al. (2005) have described multiple reasons that the MMN must be generated at least in part by a neural population that is distinct from those neurons that generate the N1 response. Namely, the MMN latency and duration do not match that of the N1, the MMN can be recorded in the absence of the N1 and feature-specific adaptation, the scalp distribution of the MMN does not match that of the N1, the MMN and N1 are differentially sensitive to a variety of experimental manipulations, and the behavioural sensitivity to changes in frequency exceeds what can be predicted by the relatively wide receptive fields of N1 generating neurons.

Related to this last point, the stimuli used in the present study activated large portions of the auditory frequency map, and the deviant notes largely overlapped with that region. This overlap in frequency is such that the deviant notes never fell in a critical band that had not already responded to other stimuli, making it unlikely that they activated non-habituated afferences (Moore & Glasberg, 1983; Näätänen et al., 2005). Nonetheless, stimulus-specific adaptation may still be a neural mechanism involved in the pitch-discrimination tasks.

Conclusion

The right IPL was found here to preferentially process out-of-tune pitch violations in melodic contexts relative to non-melodic contexts. Increased activation in the IPL likely reflects the maintenance and manipulation of incoming pitch information in terms of tonal structure, this suggests that right temporo-parietal structures are implicated in the processing of tonal violations in music.

Acknowledgments

The study was supported by grants from Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), and a Canada Research Chair (CRC). We thank the Functional Neuroimaging Unit (*UNF*) staff for their assistance during data collection and Patrice Voss for comments on a previous version of the manuscript.

References

- Alain, C., He, Y., & Grady, C. (2008). The contribution of the inferior parietal lobe to auditory spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(2), 285–295. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20014>
- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, *16*(1), 38–51. <https://doi.org/10.1097/00003446-199502000-00004>
- Barker, D., Plack, C. J., & Hall, D. A. (2013). Representations of pitch and slow modulation in auditory cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *7*, 62. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00062>
- Besson, M., & Faïta, F. (1995). An event-related potential (ERP) study of musical expectancy: Comparison of musicians with nonmusicians. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *21*(6), 1278. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.21.6.1278>
- Boemio, A., Fromm, S., Braun, A., & Poeppel, D. (2005). Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nature Neuroscience*, *8*(3), 389–395. <https://doi.org/10.1038/nn1409>
- Brattico, E., Tervaniemi, M., Näätänen, R., & Peretz, I. (2006). Musical scale properties are automatically processed in the human auditory cortex. *Brain Research*, *1117*(1), 162–174. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.023>
- Foster, N. E., & Zatorre, R. J. (2010). A role for the intraparietal sulcus in transforming musical pitch information. *Cerebral Cortex*, *20*(6), 1350–1359. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp199>
- Gaab, N., & Schlaug, G. (2003). The effect of musicianship on pitch memory in performance matched groups. *Neuroreport*, *14*(18), 2291–2295. <https://doi.org/10.1097/00001756-200312190-00001>
- Giard, M. H., Perrin, F., Pernier, J., & Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study.

- Psychophysiology*, 27(6), 627–640. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb03184.x>
- Halpern, A. R., Zatorre, R. J., Bouffard, M., & Johnson, J. A. (2004). Behavioral and neural correlates of perceived and imagined musical timbre. *Neuropsychologia*, 42(9), 1281–1292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.12.017>
- Hickok, G., Buchsbaum, B., Humphries, C., & Muftuler, T. (2003). Auditory-motor interaction revealed by fMRI: speech, music, and working memory in area Spt. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(5), 673–682. <https://doi.org/10.1162/jocn.2003.15.5.673>
- Hyde, K. L., Peretz, I., & Zatorre, R. J. (2008). Evidence for the role of the right auditory cortex in fine pitch resolution. *Neuropsychologia*, 46(2), 632–639. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.004>
- Jääskeläinen, I. P., Ahveninen, J., Bonmassar, G., Dale, A. M., Ilmoniemi, R. J., Levänen, S., ... Belliveau, J. W. (2004). Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17), 6809–14. <https://doi.org/10.1073/pnas.0303760101>
- Jerde, T. A., Childs, S. K., Handy, S. T., Nagode, J. C., & Pardo, J. V. (2011). Dissociable systems of working memory for rhythm and melody. *Neuroimage*, 57(4), 1572–1579. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.061>
- Koelsch, S. (2009). Music-syntactic processing and auditory memory: Similarities and differences between ERAN and MMN. *Psychophysiology*, 46(1), 179–190. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00752.x>
- Koelsch, S. (2011). Toward a neural basis of music perception - a review and updated model. *Frontiers in Psychology*, 2, 169–188. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00110>
- Koelsch, S., Gunter, T. C., Schröger, E., Tervaniemi, M., Sammler, D., & Friederici, A. D. (2001). Differentiating ERAN and MMN: an ERP study. *Neuroreport*, 12(7), 1385–1389. <https://doi.org/10.1097/00001756-200105250-00019>
- Koelsch, S., Schulze, K., Sammler, D., Fritz, T., Müller, K., & Gruber, O. (2009). Functional architecture of verbal and tonal working memory: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 30(3), 859–873. <https://doi.org/10.1002/hbm.20550>

- Koelsch, S., & Siebel, W. A. (2005). Towards a neural basis of music perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(12), 578–584. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.001>
- Lappe, C., Steinsträter, O., & Pantev, C. (2013). Rhythmic and melodic deviations in musical sequences recruit different cortical areas for mismatch detection. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 260. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00260>
- Liégeois-Chauvel, C., Peretz, I., Babai, M., Laguitton, V., & Chauvel, P. (1998). Contribution of different cortical areas in the temporal lobes to music processing. *Brain*, 121(10), 1853–1867. <https://doi.org/10.1093/brain/121.10.1853>
- Maess, B., Koelsch, S., Gunter, T. C., & Friederici, A. D. (2001). Musical syntax is processed in Broca's area: an MEG study. *Nature Neuroscience*, 4(5), 540–545. <https://doi.org/10.1038/87502>
- Menon, V., Levitin, D. J., Smith, B. K., Lembke, A., Krasnow, B. D., Glazer, D., ... McAdams, S. (2002). Neural correlates of timbre change in harmonic sounds. *NeuroImage*, 17(4), 1742–1754. <https://doi.org/doi:10.1006/nimg.2002.1295>
- Molholm, S., Martinez, A., Ritter, W., Javitt, D. C., & Foxe, J. J. (2005). The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: An fMRI study of pitch and duration mismatch negativity generators. *Cerebral Cortex*, 15(5), 545–551. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh155>
- Moore, B. C. J., & Glasberg, B. R. (1983). Suggested formulae for calculating auditory-filter bandwidths and excitation patterns. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 74(3), 750–753. <https://doi.org/10.1121/1.389861>
- Näätänen, R., Jacobsen, T., & Winkler, I. (2005). Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology*, 42(1), 25–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00256.x>
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2544–2590. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
- Nan, Y., & Friederici, A. D. (2013). Differential roles of right temporal cortex and Broca's

- area in pitch processing: Evidence from music and Mandarin. *Human Brain Mapping*, 34(9), 2045–2054. <https://doi.org/10.1002/hbm.22046>
- Norman-Haignere, S., Kanwisher, N., & McDermott, J. H. (2013). Cortical pitch regions in humans respond primarily to resolved harmonics and are located in specific tonotopic regions of anterior auditory cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(50), 19451–69. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2880-13.2013>
- Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., von Cramon, D. Y., & Schröger, E. (2002). Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage*, 15(1), 167–174. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0970>
- Patterson, R. D., Uppenkamp, S., Johnsrude, I. S., & Griffiths, T. D. (2002). The processing of temporal pitch and melody information in auditory cortex. *Neuron*, 36(4), 767–776. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01060-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01060-7)
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Reiterer, S. M., Erb, M., Droll, C. D., Anders, S., Ethofer, T., Grodd, W., & Wildgruber, D. (2005). Impact of task difficulty on lateralization of pitch and duration discrimination. *Neuroreport*, 16(3), 239–242. <https://doi.org/10.1097/00001756-200502280-00007>
- Schönwiesner, M., Novitski, N., Pakarinen, S., Carlson, S., Tervaniemi, M., & Näätänen, R. (2007). Heschl's gyrus, posterior superior temporal gyrus, and mid-ventrolateral prefrontal cortex have different roles in the detection of acoustic changes. *Journal of Neurophysiology*, 97(3), 2075–2082. <https://doi.org/10.1152/jn.01083.2006>
- Schönwiesner, M., Rübsem, R., & Von Cramon, D. Y. (2005). Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. *European Journal of Neuroscience*, 22(6), 1521–1528. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04315.x>
- Seeger, C. A., Spiering, B. J., Sares, A. G., Quraini, S. I., Alpeter, C., David, J., & Thaut, M. H. (2013). Corticostriatal contributions to musical expectancy perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(7), 1062–1077. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00371

- Tillmann, B., Janata, P., & Bharucha, J. J. (2003). Activation of the inferior frontal cortex in musical priming. *Cognitive Brain Research*, *16*(2), 145–161. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(02\)00245-8](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(02)00245-8)
- Tillmann, B., Koelsch, S., Escoffier, N., Bigand, E., Lalitte, P., Friederici, A. D., & von Cramon, D. Y. (2006). Cognitive priming in sung and instrumental music: Activation of inferior frontal cortex. *NeuroImage*, *31*(4), 1771–1782. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.028>
- Tse, C.-Y., Tien, K.-R., & Penney, T. B. (2006). Event-related optical imaging reveals the temporal dynamics of right temporal and frontal cortex activation in pre-attentive change detection. *NeuroImage*, *29*(1), 314–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.013>
- Zatorre, R. J., & Belin, P. (2001). Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cerebral Cortex*, *11*(10), 946–953. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.10.946>
- Zatorre, R. J., Evans, A. C., & Meyer, E. (1994). Neural mechanisms underlying melodic perception and memory for pitch. *Journal of Neuroscience*, *14*(4), 1908–1919.
- Zatorre, R. J., Halpern, A. R., & Bouffard, M. (2010). Mental reversal of imagined melodies: a role for the posterior parietal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(4), 775–789. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21239>

Tables

Table 1. Melodic task: Out-of-tune > In-tune

Region	Cluster size (k) ¹	X,Y,Z	T(peak)	P (FDRcorr) ²
Right Supramarginal, IPL	22	66, -25, 43	6.2	.062
Right STG	31	48, -7, -2	5.63	.034

¹ For each contrast, clusters at least 10 voxels (k) were first identified by SPM using a whole brain search where $p < .001$, for the cluster

² Each cluster was considered to be significant if its false detection rate probability (P fdr) was below .05

Table 2. Non-melodic task: 50 cents > Identical

Region	Cluster size (k)¹	X,Y,Z	T(peak)	P (FDRcorr)²
Right STG	417	39, 5, -20	8.42	< .001
Left STG	55	-48, -1, -8	6.06	.003
Left Cingulate gyrus	37	-3, 2, 46	5.87	.017
Left Hippocampus	33	-33, -13, -14	6.67	.022
Left Fusiform Gyrus	27	-33, -46, -14	6.31	.039

¹ For each contrast, clusters at least 10 voxels (k) were first identified by SPM using a whole brain search where $p < .001$, for the cluster

² Each cluster was considered to be significant if its false detection rate probability (P fdr) was below .05

Table 3. Non-melodic task: 12.5 cents > Identical

Region	Cluster size (k)¹	X,Y,Z	T(peak)	P (FDRcorr)²
Right STG	67	69, -31, 7	7.86	.002
Left STG	28	-48, -4, -8	5.88	.042
Left Superior Parietal Lobule	37	-27, -40, 52	7.4	.019
Supplementary motor area (L&R)	89	-12, 5, 49	7.36	.001
Left Middle Frontal Gyrus	71	-27, -13, 58	6.8	.002
Left Insula	25	-30, 11, 10	6.46	.053
Right Cingulated Gyrus	38	15, -31, 28	6.4	.019
Right Pre-central gyrus white matter	39	21, -13, 55	6.25	.019
Right Postcentral gyrus	47	48, -22, 37	5.54	.011

¹ For each contrast, clusters at least 10 voxels (k) were first identified by SPM using a whole brain search where $p < .001$, for the cluster

² Each cluster was considered to be significant if its false detection rate probability (P fdr) was below .05

Table 4. Melodic pitch discrimination (Melodic [Out-of-tune > In-tune] > Non-melodic [50 cents > Identical])

Region	Cluster size (k)¹	X,Y,Z	T(peak)	P (FDRcorr)²
Right Supramarginal/ IPL	17	63, -31, 46	5.81	.016

¹ For each contrast, clusters at least 10 voxels (k) were first identified by SPM using a whole brain search where p < .001, for the cluster

² Each cluster was considered to be significant if its false detection rate probability (P fdr) was below .05

Figure legends

Figure 1. Melodic task. Half the melodies were in-tune, 25% were out-of-tune and 25% were out-of-key. The out-of-tune and out-of-key melodies were created by altering the last note of the in-tune melodies, by shifting them by either 50 cents (out-of-tune) or 100 cents (out-of-key). In the melodic task, participants judged whether a melody contained an incongruous note. Their judgment as well as their level of confidence were recorded for each trial on a four-point scale (1-congruous, sure; 2-congruous, not sure; 3-incongruous, not sure; 4-incongruous, sure).

Figure 2. Non-melodic task. The non-melodic task consisted of four-tone sequences. The 4th tone was either: identical to the preceding ones (25% of the trials); shifted by 6.25 cents (25% of the trials); shifted by 12.50 cents (25% of the trials); or shifted by 50 cents (25% of the trials). Participants judged whether the 4th tone was higher or lower in pitch than the preceding tones. Judgment and confidence level were recorded on a four-point scale (1-higher, sure; 2-higher, not sure; 3-lower, not sure; 4-lower, sure).

Figure 3. Behavioral results for the melodic task. Participants' (A) accuracy (% correct), (B) confidence (% sure) and (C) reaction time (ms) for the melodic task. Results are presented as a function of experimental condition (i.e. in-tune, out-of-key, out-of-tune).

Figure 4. Behavioral results for the non-melodic task. Participants' (A) accuracy (% correct), (B) confidence (% sure) and (C) reaction time (ms) for the non-melodic task. Results are presented as a function of experimental condition (i.e. Identical, 6.25, 12.50 and 50 cents). For the Identical condition in panel (A), accuracy reflects the proportion of "higher in pitch" responses, and thus accuracy of 50% is indicative of non-biased responses.

Figure 5. Activation maps to deviants in non-melodic and melodic contexts. (A) Activation map for the *50 cent > Identical* contrast from the non-melodic task. A mask was applied to highlight activation in the superior temporal gyrus (STG) for visualization purposes. (B) Activation map for the *Out-of-tune > In-tune* from the melodic task. In the top image, a mask was applied to highlight activation in the STG, and in the bottom image, a mask was applied to highlight activity in supramarginal gyrus/Inferior parietal lobule (IPL). Scale represents t-values.

Figure 6. Brain regions responding more strongly to the melodic task compared to the non-melodic task. Activation map for the (**Non-melodic: 50 cent > identical**) > (**Melodic: Out-of-tune melody > In-tune**). A mask was applied to highlight activation in the supramarginal gyrus/inferior parietal lobule (IPL) for visualization purposes. Scale represents t-value.

Figures

Figure 1. Melodic task

Note not altered
(quarter note - 500ms.)

Note altered (out-of-key)
(quarter note - 500ms.)

♩ = 120

2 sec. 1 sec. (silence) 2 sec. 1 sec. (silence)

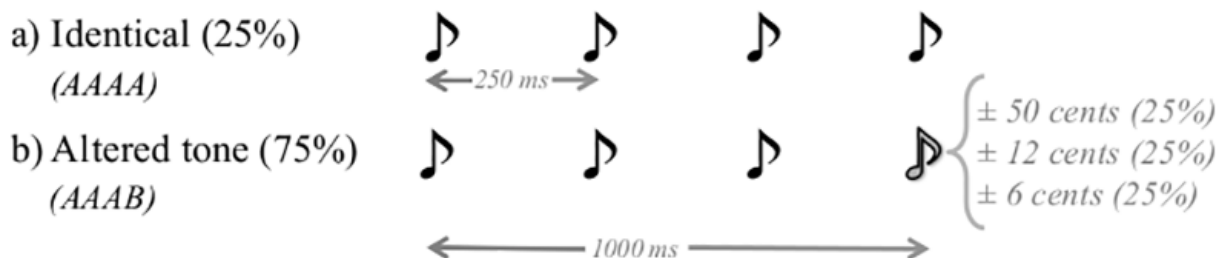
Response *Response*

Response:

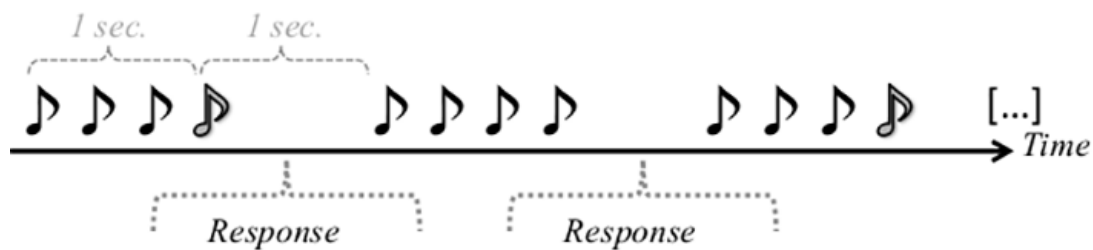
	1	2	3	4
	Congruous	Congruous	Incongruous	Incongruous
	Sure	Not sure	Not sure	Sure

Figure 2. Non-melodic task

Possible sequences:



Non-melodic task: (total = 384 sequences (192/bloc))



	1	2	3	4
<i>Response:</i>	Higher Sure	Higher Not sure	Lower Not sure	Lower Sure

Figure 3. Behavioral results for the melodic task

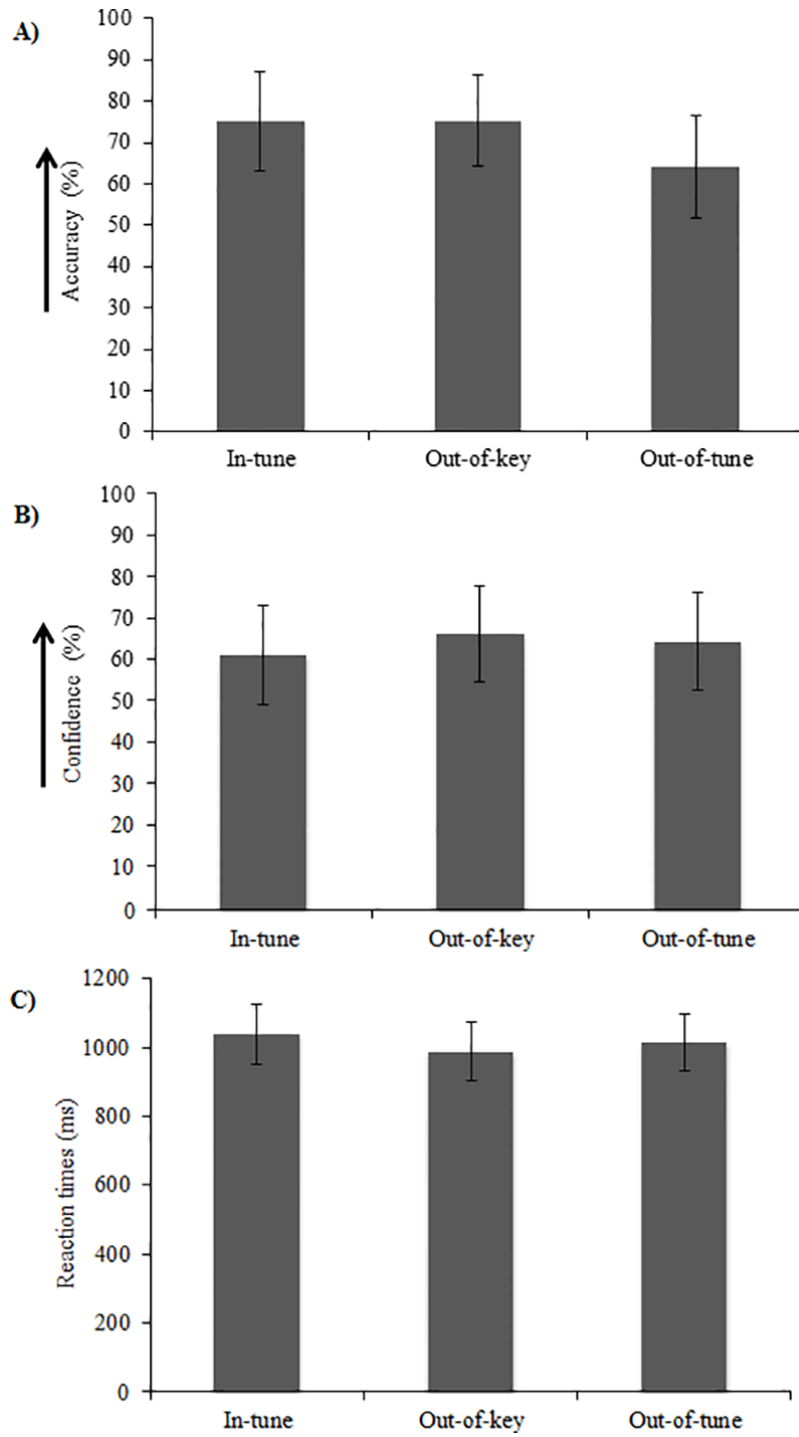


Figure 4. Behavioral results for the non-melodic task

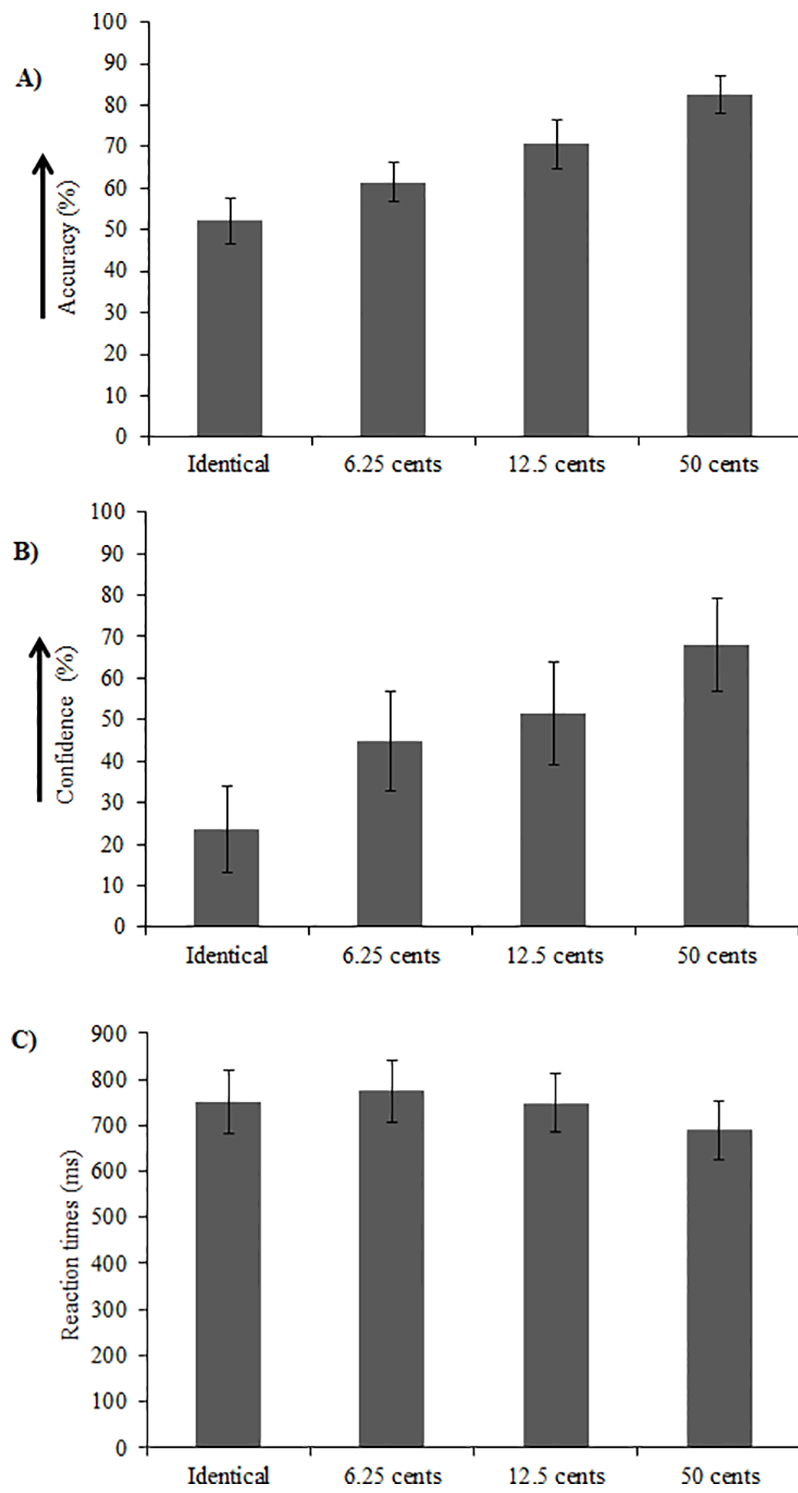


Figure 5. Activation maps to deviants in non-melodic and melodic contexts

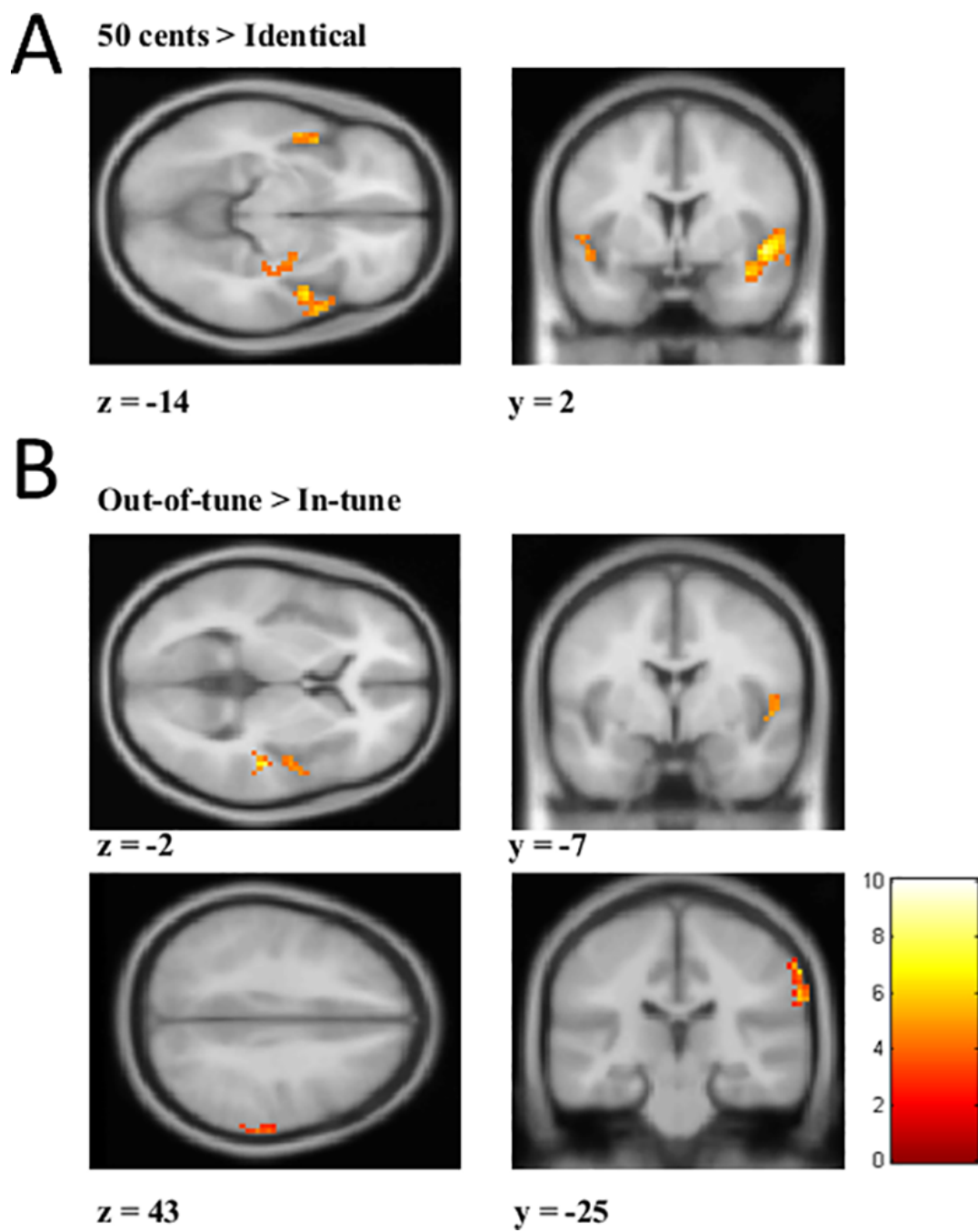
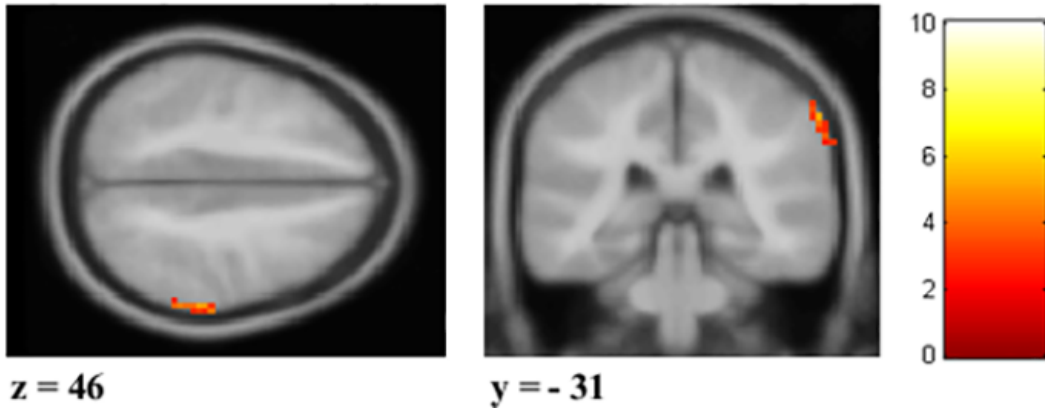


Figure 6. Brain regions responding more strongly to the melodic task compared to the non-melodic task

(Non-melodic: 50 cent > identical) > (Melodic: Out-of-tune melody > In-tune)



Chapitre III : Discussion générale

Rappel des objectifs

Les objectifs principaux de la thèse étaient de vérifier si un lien de causalité existe entre le réseau fronto-temporal droit et l'expression de l'amusie chez le sujet normal, pour ensuite explorer les corrélats neuronaux qui sont spécifiques à la détection de sons déviants dans un contexte musical. Deux études principales et une étude complémentaire ont été menées à l'aide de deux techniques de neuroimagerie ainsi que deux techniques de neuromodulation. Dans la première étude, nous avons investigué la possibilité d'induire des caractéristiques comportementales et électrophysiologiques de l'amusie dans le cerveau normal, via une perturbation transitoire du gyrus frontal inférieur (IFG) et du cortex auditif droits à l'aide de la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS). L'activité électroencéphalographique (EEG) de participants a été enregistrée avant et après une stimulation tDCS alors qu'ils réalisaient une tâche acoustique de détection de sons déviants, afin d'observer si la stimulation pouvait recréer des anomalies typiques des amusiques sur le plan des potentiels évoqués (ERP). Dans une étude complémentaire similaire au plan des objectifs, de la procédure et des stimuli, nous avons tenté de perturber la région frontale à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) afin d'en observer les impacts électrophysiologiques et comportementaux. Les résultats obtenus suggèrent qu'il est possible d'induire des changements EEG transitoires dans le cerveau normal lors du traitement de fines variations de hauteurs à l'aide la tDCS, alors qu'une stimulation rTMS inhibitrice ne parvient pas à induire des changements comportementaux et électrophysiologiques qui reproduisent ceux observés chez les amusiques. Dans la deuxième étude de la thèse, nous avons mesuré l'activation cérébrale de participants via l'imagerie par résonance magnétique

fonctionnelle (IRMf) durant une tâche de détection de sons déviants en contexte musical et acoustique. Les résultats montrent que le lobule pariétal inférieur droit (IPL) était la seule région à être activée préférentiellement par le traitement de sons déviants dans une tâche mélodique. Le but de la présente discussion est d'aborder les résultats obtenus dans ces études en les intégrant aux connaissances actuelles. Également, des limites inhérentes à ces projets sont discutées, et des directions de recherche futures sont proposées.

Est-il possible d'induire l'amusie dans le cerveau normal?

D'abord, rappelons que le résultat principal de la première étude est qu'il est possible d'induire des changements EEG temporaires chez des participants normaux lors du traitement de fines variations de hauteurs à l'aide de la tDCS. Nous avons démontré que, relatif à un niveau de base et une condition placebo (i.e. *sham*), l'application d'une stimulation cathodale sur l'IFG ainsi que sur le cortex auditif droits a entraîné une diminution de l'amplitude de la composante P3 lors de la détection active de fines variations de hauteurs (i.e. 6.25 cents). Cette même composante est connue comme étant anormale chez les amusiques, c'est-à-dire réduite lorsque l'intervalle entre deux sons est considéré comme fin, soit plus petit que 100 cents (1 demi-ton) (Peretz et al., 2005). Ainsi, nos résultats suggèrent que la stimulation tDCS appliquée sur le réseau fronto-temporal droit permet de reproduire un marqueur électrophysiologique de l'amusie dans le cerveau normal.

Par ailleurs, il a été intéressant de constater que la perturbation du réseau fronto-temporal droit a entraîné la modulation de composantes distinctes de la P3 en fonction du site stimulé. Suite à l'application de la tDCS sur l'IFG droit, une réduction de la composante P3a a été constatée alors que la stimulation du cortex auditif droit a mené à une réduction de la

composante P3b. La réduction de la P3a a préalablement été associée à un déploiement moins efficace des ressources attentionnelles vers un stimulus nouveau (Kopp, Tabeling, Moschner, & Wessel, 2006; Nordby, Hugdahl, Jasiukaitis, & Spiegel, 1999; Polich, 2007). La diminution de l'amplitude de cette sous-composante suite à la perturbation de l'IFG droit est cohérente avec l'idée que l'intégrité du lobe frontal est nécessaire à sa génération, tel que révélé par la réduction de l'amplitude de la P3a chez des patients qui présentent une lésion frontale (Knight, 1984; Knight, Grabowecky, & Scabini, 1995; Polich, 2007). Pour sa part, l'activité de la composante P3b est associée à la mise à jour de l'information et le stockage en mémoire (Polich, 2007). Des études antérieures suggèrent que son amplitude est affectée par l'intégrité de la jonction temporo-pariétale, comme l'altération de cette région réduit l'amplitude de la P3b enregistrée aux électrodes pariétales (Knight, Scabini, Woods, & Clayworth, 1989; Polich, 2007; Verleger, Heide, Butt, & Kömpf, 1994; Yamaguchi & Knight, 1992). Conséquemment, il est possible que la stimulation tDCS ait affecté sélectivement les générateurs ainsi que les processus associés à ces sous-composantes de la P3. Mis ensemble, ces résultats suggèrent que des altérations de la composante P3 peuvent effectivement être liées à des anomalies fonctionnelles du réseau fronto-temporal droit.

Par contre, les résultats de la première étude n'ont révélé aucun effet de stimulation sur des composantes auditives plus précoces (MMN/N2b ou N1), ce qui contraste avec une méta-analyse récente qui suggère que la tDCS peut altérer la réactivité du cortex auditif en plus du traitement auditif perceptuel y étant associé (pour une revue, voir Heimrath, Fiene, Rufener, & Zaehle, 2016). L'absence de résultats pourrait être expliquée par le fait que d'autres régions cérébrales peuvent contribuer à la génération de la MMN auditive comme le cortex préfrontal (Deouell, 2007; Doeller et al., 2003; Garrido, Kilner, Stephan, & Friston, 2009). Bien que la

MMN peut être mesurée lors d'une tâche active (elle est alors partiellement chevauchée par la composante N2b), l'emploi d'une tâche passive aurait pu permettre de mieux séparer l'effet de la tDCS sur la perception et l'attention (Näätänen, 1992; Näätänen & Gaillard, 1983).

Également, l'absence d'effet de stimulation sur la performance des participants dans la tâche de détection de sons déviants ne permet pas d'appuyer les résultats d'études antérieures (ex. Loui et al., 2010; Mathys et al., 2010). Il est possible que notre échantillon de participants ait trouvé la tâche trop facile tel que révélé par un indice de discrimination élevé (d'), ce qui est par ailleurs surprenant compte tenu qu'un déviant de 6.25 cents est relativement difficile à percevoir. Cependant, des incongruités sont présentes dans la littérature en ce qui a trait à la modulation des mesures comportementales suivant la stimulation tDCS, ce qui permet de s'interroger sur la fiabilité des effets de la stimulation tDCS sur la cognition (pour des revues de littérature, voir Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Dedoncker, Brunoni, Baeken, & Vanderhasselt, 2016; Horvath, Forte, & Carter, 2015).

Les résultats de l'étude complémentaire en stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) suggèrent qu'une stimulation inhibitrice (cTBS) ayant pour cible la pointe antérieure de l'insula droite ne parvient pas à induire, chez le sujet normal, des changements comportementaux et électrophysiologiques qui reproduisent ceux observés chez les amusiques. En effet, aucun changement significatif par rapport au niveau de base et en comparaison à une stimulation *sham* n'a été observé suite à la stimulation rTMS. Une incertitude persiste toutefois quant à l'endroit exact qui a été stimulé lors de cette étude. Il est possible que la stimulation ait perturbé l'activité de BA 44-45 qui recouvre la pointe antérieure de l'insula, sans toutefois que cela ait eu d'effets mesurables dans nos tâches. Il est également possible que la stimulation rTMS n'ait pas pu atteindre l'insula droite comme il s'agit d'une

structure profonde. Ainsi, il n'est pas possible de se prononcer sur les raisons exactes qui sous-tendent l'absence de changements comportementaux et électrophysiologiques dans cette étude.

En somme, nos résultats ne nous permettent pas de conclure en une induction totalement réussie de l'amusie congénitale dans le cerveau normal compte tenu du fait que nos observations électrophysiologiques ne sont pas accompagnées d'effets comportementaux associés. Rappelons que le traitement étudié dans l'étude 1 était acoustique. Des pistes de réflexion sont abordées à la fin de cette section, comme elles intègrent les résultats de l'article 2.

La dernière décennie en recherche a permis d'établir que l'amusie congénitale est un trouble musical dont l'origine est acoustique. La logique est simple : comme le seuil de détection conscient des amusiques est plus grand que les intervalles utilisés dans la musique occidentale, les amusiques ne peuvent pas avoir accès à toute l'information nécessaire pour percevoir et produire la musique normalement. Toutefois, une méta-analyse récente basée sur la revue d'une quarantaine d'articles a suggéré l'existence d'une dissociation de phénotypes amusiques (Vuvan et al., 2015). D'une part, les résultats de cette méta-analyse ont confirmé qu'il est probable que la majorité des cas d'amusie congénitale soit effectivement attribuable à un déficit du traitement des hauteurs en contexte acoustique. Or, d'autre part, celle-ci a permis de mettre en lumière le fait qu'il existe des individus qui présentent une difficulté spécifique au traitement des hauteurs en contexte musical, sans atteinte en contexte acoustique, ce qui suggère une hétérogénéité des présentations dans la population amusique (Vuvan et al., 2015).

De ce fait, il est possible de se questionner sur l'existence de régions cérébrales traitant préférentiellement les sons déviants en contexte musical et acoustique, ce qui a fait l'objet de

la seconde étude, en IRMf. Le traitement des sons déviants en contexte musical (mélodique) se distingue du contexte acoustique (non-mélodique) comme il nécessite le traitement de la structure musicale en plus de la détection de la déviance sur un continuum de hauteur. Les résultats de l'étude 2 montrent que le lobule pariétal inférieur droit (*inferior parietal lobule* (IPL)) était la seule région à être activée préférentiellement par la tâche mélodique, et que cette activation était suscitée par les déviants *out-of-tune*. L'IPL a été fréquemment associée à la mémoire de travail tonale, qui permet le stockage et la manipulation de l'information et facilite la comparaison de mélodies (Gaab & Schlaug, 2003; Koelsch et al., 2009). En effet, l'IPL est activé lors de la comparaison de mélodies identiques mais transposées (Foster & Zatorre, 2010), et lors de la comparaison de mélodies qui diffèrent au plan de leur structure mélodique ou rythmique (Jerde, Childs, Handy, Nagode, & Pardo, 2011).

Les notes *out-of-key* sont parfois utilisées par les compositeurs pour ajouter de la tension et de la complexité à leurs œuvres. À l'opposé, les déviants *out-of-tune* sont rarement utilisés, et sont difficiles à produire sur plusieurs instruments (ex., le piano). Ainsi, une note *out-of-key* viole la gamme diatonique, mais peut faire partie d'une mélodie comme elle appartient à la gamme chromatique (une des 12 notes du clavier d'un piano), alors qu'il est peu probable qu'une note *out-of-tune* fasse partie d'une mélodie conventionnelle dans le système tonal occidental. Conséquemment dans cette étude, il est possible que les déviants *out-of-tune* aient été perçus comme étant plus saillants que les déviants *out-of-key* comme ils sont considérés comme anormaux dans la musique tonale. En ce sens, comme l'IPL a été associé à la mémoire de travail tonale, son activation dans cette étude pourrait refléter le maintien de la tonalité et le suivi des sons dont la tonalité est incongrue (Alain, He, & Grady, 2008).

De manière cohérente avec nos hypothèses ainsi qu'avec la littérature actuelle, une activation significative du STG a été observée lors de la présentation de sons déviants tant en contexte mélodique que non-mélodique (Lappe, Steinsträter, & Pantev, 2013; Seger et al., 2013; Zatorre et al., 1994). Le STG est connu depuis longtemps comme étant une région importante dans le traitement de la hauteur (Patterson, Uppenkamp, Johnsrude, & Griffiths, 2002; Reiterer et al., 2005), et le STG droit serait plus sensible aux changements de hauteurs que le gauche (Boemio, Fromm, Braun, & Poeppel, 2005; Hyde et al., 2008; Schönwiesner et al., 2005; Zatorre & Belin, 2001). Toutefois, des études antérieures ont suggéré que les régions frontales, en plus des aires auditives, jouent un rôle clef dans la détection de déviants (ex. Alho, 1995; Giard, Perrin, Pernier, & Bouchet, 1990). Ainsi, l'absence d'activation frontale lors de la détection de sons déviants dans la seconde étude était inattendue. Ce résultat pourrait être dû au rythme rapide de présentation des stimuli, et par le fait que les séquences se terminant par un son déviant ou standard étaient présentés aléatoirement plutôt que dans un bloc. En effet, le STG répond rapidement à un environnement auditif lors du traitement successif de sons. Or, il est possible d'émettre l'hypothèse que le décours temporel du traitement de l'information auditive se fait différemment dans les régions frontales. Celles-ci doivent en effet suivre les séquences et interpréter les sons déviants afin d'initier une réponse adéquate. Conséquemment, ceci résulterait en un chevauchement de l'activation frontale entre les essais, pouvant expliquer l'absence de différences d'activation cérébrales entre les séquences de sons déviants et standards.

Les résultats de la première et la seconde étude peuvent être mis ensemble afin de trouver de nouvelles avenues à explorer dans la simulation de l'amusie chez le sujet normal. D'abord, considérant que certains amusiques ont une difficulté à traiter les hauteurs en

contexte musical seulement, et compte tenu que l'IPL droit s'est avérée être la région traitant préférentiellement les déviants en contexte musical, il serait intéressant d'investiguer la relation causale entre l'IPL droit et l'expression comportementale et électrophysiologique de ce phénotype de l'amusie. Nous pourrions appliquer une stimulation tDCS cathodale de cette région afin d'investiguer la possibilité d'engendrer une diminution des habiletés de détection de déviants en contexte musical chez des individus normaux, sans impact sur la détection de déviants en contexte acoustique. Il est également possible que la stimulation anodale de cette même région engendre une amélioration de la performance d'amusiques dans une tâche de discrimination de hauteurs. La perturbation de l'IPL droit pourrait par ailleurs induire des changements d'amplitude de la composante P3b comme l'altération de la jonction temporo-pariétale aurait été associée à une réduction de son amplitude (Knight et al., 1989; Polich, 2007; Verleger et al., 1994; Yamaguchi & Knight, 1992).

En somme, l'intégration de données neurofonctionnelles comme l'EEG et l'IRMf aux techniques de neuromodulation comme la tDCS et la rTMS est une avenue fort prometteuse pouvant permettre une meilleure compréhension du rôle de différentes régions cérébrales dans la détection de changements de hauteurs dans l'environnement auditif. De plus, elle revêt un grand intérêt dans l'investigation des corrélats neuronaux et comportementaux de l'amusie congénitale en permettant, par exemple, de mieux documenter ses phénotypes.

Autres troubles de propagation de l'information et apport de la neuromodulation

La compréhension actuelle de l'amusie comme étant un trouble lié à une anomalie du traitement récurrent entre un noyau sensoriel (i.e. cortex auditif) et le cortex frontal (i.e. IFG) a

de grandes similarités avec d'autres troubles neurodéveloppementaux comme la dyslexie développementale et la prosopagnosie congénitale. La dyslexie développementale est un trouble qui affecte la précision et/ou la fluidité de la lecture (Lyon, Shaywitz, & Shaywitz, 2003), tandis que la prosopagnosie congénitale réfère à une inhabilité à reconnaître les visages normalement (Behrmann & Avidan, 2005).

Dans la dyslexie développementale, les représentations phonétiques seraient normalement traitées par le STG gauche, mais des anomalies au niveau de la connectivité fonctionnelle et structurelle entre cette région et l'IFG gauche contribueraient à ce que les individus dyslexiques ne parviennent pas à accéder consciemment à ces représentations phonologiques (Boets et al., 2013; Ramus, 2014). De manière parallèle, la majorité des individus prosopagnosiques possèdent une sélectivité aux visages normale dans l'aire fusiforme des visages droite (*right fusiform face area* (FFA); Avidan et al., 2014). Toutefois, une réduction de la concentration des fibres de matière blanche reliant cette région aux régions antérieures frontales et temporales a été observée chez des individus prosopagnosiques (Thomas et al., 2009). Ceci suggère que la transmission de l'information entre ces régions est altérée, pouvant contribuer à une représentation anormale des visages chez eux.

Des études de neuromodulation ont récemment permis de contribuer aux connaissances des corrélats neuronaux sous-tendant ces deux types de troubles (ex., Heimrath, Kuehne, Heinze, & Zaehle, 2014; Pitcher, Duchaine, & Walsh, 2014; Renzi et al., 2015; Romero, Walsh, & Papagno, 2006; Solomon-Harris, Mullin, & Steeves, 2013). Par exemple, pour ce qui est de la prosopagnosie, une étude de rTMS a révélé une double dissociation des structures du cortex dorsolatéral préfrontal impliquées dans le traitement de différents éléments du visage (Renzi et al., 2013). Dans cette étude, l'application d'une séquence rTMS inhibitrice

sur le gyrus frontal moyen gauche chez le sujet normal a sélectivement interféré avec le traitement des composantes du visage (ex., taille des yeux), alors que la stimulation rTMS de l'IFG droit a sélectivement perturbé le traitement de la configuration des visages (i.e., les relations spatiales entre les composantes du visage comme la distance entre la bouche et le nez) (Renzi et al., 2013). Ainsi, l'établissement d'un lien de causalité entre l'intégrité de régions préfrontales et le traitement d'éléments faciaux distinctifs s'avère utile dans l'étude de la prosopagnosie, comme le traitement des relations spatiales entre les composantes du visage est particulièrement atteint dans ce trouble (Lobmaier, Bölte, Mast, & Dobel, 2010).

Comme la neuromodulation permet d'induire des changements d'excitabilité corticale, il s'agit d'un outil intéressant dans le traitement des troubles neurodéveloppementaux. C'est ce que propose une étude récente qui a été effectuée auprès d'enfants et d'adolescents dyslexiques, et qui avait pour but d'investiguer l'effet de la tDCS sur leurs habiletés de lecture (Costanzo et al., 2016). Celles-ci ont été évaluées à l'aide de plusieurs tâches (ex., lecture de mots, de non-mots, de textes, dénomination rapide) avant et après 20 minutes d'exposition à trois conditions de stimulation tDCS pariéto-temporale différentes (i.e. anodale-gauche / cathodale-droite; anodale-droite / cathodale-gauche et sham). Les résultats ont montré que la condition de stimulation anodale-gauche / cathodale-droite, visant à augmenter l'activité des régions pariéto-temporales gauches, a contribué à la diminution du nombre d'erreurs de lecture de textes. De manière analogue, la condition de stimulation cathodale-gauche / anodale-droite, visant à augmenter l'activité des régions pariéto-temporales droites, a contribué à l'augmentation du nombre d'erreurs de lecture de textes. De ce fait, ces résultats suggèrent que la tDCS peut contribuer à l'amélioration de certains aspects de la performance

de lecture d'enfants et d'adolescents dyslexiques, et permettent de considérer la tDCS comme étant un outil prometteur dans la remédiation de ce trouble (Costanzo et al., 2016).

En somme, l'emploi de techniques de neuromodulation comme la tDCS et la rTMS dans l'étude de corrélats neuronaux et de processus cognitifs liés à des anomalies de propagation de l'information (ex. amusie congénitale, prosopagnosie congénitale, dyslexie développementale) est une perspective de recherche particulièrement attrayante. D'une part, lorsqu'utilisées auprès de participants normaux, ces techniques contribuent à l'établissement d'un lien de causalité entre le fonctionnement de structures cérébrales impliquées dans le traitement sensoriel et cognitif lié à une tâche d'intérêt, ainsi que la performance des participants à cette tâche. D'autre part, comme les techniques de neuromodulation permettent de moduler l'activité d'une région donnée de façon non-invasive, possiblement par des processus de plasticité cérébrale, elles permettent d'investiguer si les changements d'excitabilité induits peuvent engendrer des bénéfices comportementaux. Ainsi, elles constituent un outil d'intervention intéressant auprès de ces populations cliniques.

Limites et directions futures

Les résultats de plusieurs études suggèrent que l'application d'une stimulation tDCS sur les mêmes régions cérébrales peuvent entraîner des effets différents en fonction de quel hémisphère est stimulé (ex. Mathys et al., 2010; Matsushita, Andoh, & Zatorre, 2015; Schaal, Williamson, & Banissy, 2013; Vines, Schneider, & Schlaug, 2006). En conséquence, des études futures devraient comparer les effets de stimulations appliquées sur une cible spécifique à l'intérieur de chaque hémisphère. Dans le cas de l'amusie, ceci pourrait contribuer à mieux caractériser le rôle de réseau fronto-temporal droit dans l'expression du déficit, en

investigant, par exemple, si l'inhibition des mêmes régions de l'hémisphère gauche entraîne une modulation comportementale et électrophysiologique distinctive.

D'autre part, les effets d'une stimulation anodale appliquée sur les mêmes régions que dans la première étude pourraient être comparés aux résultats obtenus suite à la stimulation cathodale. Par exemple, nous pourrions émettre l'hypothèse qu'une stimulation anodale de l'IFG engendrerait une augmentation de l'amplitude de la P3a en réponse à de fines variations de hauteurs chez des amusiques, et pourrait ainsi potentiellement améliorer leur seuil de détection conscient. De plus, une dissociation entre la polarité de la stimulation (cathodale ou anodale) et la direction d'un changement (accroissement ou réduction de la performance comportementale ou de l'amplitude de composantes électrophysiologiques) améliorerait la robustesse des conclusions tirées quant au rôle d'une région cérébrale précise.

Il importe de mentionner qu'il existerait une très grande variabilité inter-sujets quant aux effets de la tDCS, tel qu'observé lorsque appliquée sur le cortex moteur. Par exemple, on ne pourrait pas mesurer un effet de stimulation chez tous les participants (López-Alonso, Cheeran, Río-Rodríguez, & Fernández-del-Olmo, 2014; Wiethoff, Hamada, & Rothwell, 2014). Également, il existe une très grande variabilité dans la composition du tissu cérébral entre individus (ex., orientation des fibres, présence de tissus gras, densité osseuse), ce qui peut moduler les effets physiologiques de la tDCS et expliquer, du moins en partie, les différences d'effets inter-sujets (Miranda, 2013). Conséquemment, il est possible que l'inclusion de davantage de participants dans notre étude ait permis d'obtenir des résultats différents, comme de voir émerger un effet de stimulation sur la performance comportementale obtenue lors de la tâche de détection de sons déviants.

Conclusion

La présente thèse offre une contribution unique dans la compréhension des corrélats neuronaux et électrophysiologiques impliqués dans le traitement des hauteurs, et permet de tracer des parallèles avec les déficits acoustiques et musicaux qui caractérisent l'amusie congénitale. Pour la première fois dans l'étude de l'amusie, nous avons jumelé l'EEG aux techniques de neuromodulation afin d'investiguer la possibilité de simuler ce trouble dans le cerveau normal. Nos résultats suggèrent que des caractéristiques électrophysiologiques peuvent être induites chez le sujet normal, et que ces changements reflètent des marqueurs de l'amusie. De plus, nos résultats d'imagerie neurofonctionnelle indiquent qu'il existe, dans le cerveau normal, une région spécifiquement dédiée au traitement de sons déviants en contexte musical, et qu'il s'agit de l'IPL droit. Mis ensemble, ces résultats contribuent à une meilleure appréciation des régions cérébrales pouvant être altérées dans l'amusie congénitale, et ouvrent la voie vers des possibilités futures d'interventions axées sur la neuromodulation.

Bibliographie

- Alain, C., He, Y., & Grady, C. (2008). The contribution of the inferior parietal lobe to auditory spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(2), 285–295. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20014>
- Albouy, P., Mattout, J., Bouet, R., Maby, E., Sanchez, G., Aguera, P. E., ... Tillmann, B. (2013). Impaired pitch perception and memory in congenital amusia: The deficit starts in the auditory cortex. *Brain*, *136*(5), 1639–1661. <https://doi.org/10.1093/brain/awt082>
- Albouy, P., Mattout, J., Sanchez, G., Tillmann, B., & Caclin, A. (2015). Altered retrieval of melodic information in congenital amusia: insights from dynamic causal modeling of MEG data. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00020>
- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, *16*(1), 38–51. <https://doi.org/10.1097/00003446-199502000-00004>
- Avidan, G., Tanzer, M., Hadj-Bouziane, F., Liu, N., Ungerleider, L. G., & Behrmann, M. (2014). Selective dissociation between core and extended regions of the face processing network in congenital prosopagnosia. *Cerebral Cortex*, *24*(6), 1565–1578. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht007>
- Ayotte, J., Peretz, I., & Hyde, K. (2002). Congenital amusia: a group study of adults afflicted with a music-specific disorder. *Brain*, *125*(2), 238–251. <https://doi.org/10.1093/brain/awf028>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, *325*(8437), 1106–1107.
- Behrmann, M., & Avidan, G. (2005). Congenital prosopagnosia: face-blind from birth. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(4), 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.02.011>
- Besson, M., & Faïta, F. (1995). An event-related potential (ERP) study of musical expectancy: Comparison of musicians with nonmusicians. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *21*(6), 1278. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.21.6.1278>

- Boemio, A., Fromm, S., Braun, A., & Poeppel, D. (2005). Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nature Neuroscience*, *8*(3), 389–395. <https://doi.org/10.1038/nn1409>
- Boets, B., de Beeck, H. P. O., Vandermosten, M., Scott, S. K., Gillebert, C. R., Mantini, D., ... Ghesquière, P. (2013). Intact but less accessible phonetic representations in adults with dyslexia. *Science*, *342*(6163), 1251–1254. <https://doi.org/10.1126/science.1244333>
- Bohning, D., He, L., George, M., & Epstein, C. (2001). Deconvolution of transcranial magnetic stimulation (TMS) maps. *Journal of Neural Transmission*, *108*(1), 35–52.
- Brattico, E., Tervaniemi, M., Näätänen, R., & Peretz, I. (2006). Musical scale properties are automatically processed in the human auditory cortex. *Brain Research*, *1117*(1), 162–174. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.023>
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M. A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, *86*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008>
- Chen, J., & Yuan, J. (2016). The Neural Causes of Congenital Amusia. *Journal of Neuroscience*, *36*(30), 7803–7804. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1500-16.2016>
- Costanzo, F., Varuzza, C., Rossi, S., Sdoia, S., Varvara, P., Oliveri, M., ... Menghini, D. (2016). Reading changes in children and adolescents with dyslexia after transcranial direct current stimulation. *NeuroReport*, *27*(5), 295–300. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000536>
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M. A. (2016). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters. *Brain Stimulation*, *9*(4), 501–517. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.006>
- Deng, Z.-D., Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2009). Effect of anatomical variability on neural stimulation strength and focality in electroconvulsive therapy (ECT) and magnetic seizure therapy (MST). In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE* (pp. 682–688). IEEE. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5334091>
- Deng, Z.-D., Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2013). Electric field depth–focality tradeoff

- in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.005>
- Deouell, L. Y. (2007). The frontal generator of the mismatch negativity revisited. *Journal of Psychophysiology*, 21(3–4), 188–203. <https://doi.org/10.1027/0269-8803.21.34.188>
- Doeller, C. F., Opitz, B., Mecklinger, A., Krick, C., Reith, W., & Schröger, E. (2003). Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage*, 20(2), 1270–1282. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00389-6](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00389-6)
- Foster, N. E., & Zatorre, R. J. (2010). A role for the intraparietal sulcus in transforming musical pitch information. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1350–1359. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp199>
- Fry, D. B. (1948). An experimental study of tone deafness. *Speech*, 2, 4–11.
- Gaab, N., & Schlaug, G. (2003). The effect of musicianship on pitch memory in performance matched groups. *Neuroreport*, 14(18), 2291–2295. <https://doi.org/10.1097/00001756-200312190-00001>
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., & Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 120(3), 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029>
- Giard, M. H., Perrin, F., Pernier, J., & Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, 27(6), 627–640. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb03184.x>
- Heimrath, K., Fiene, M., Rufener, K. S., & Zaehle, T. (2016). Modulating human auditory processing by transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00053>
- Heimrath, K., Kuehne, M., Heinze, H. J., & Zaehle, T. (2014). Transcranial direct current stimulation (tDCS) traces the predominance of the left auditory cortex for processing of rapidly changing acoustic information. *Neuroscience*, 261, 68–73.
- Hermann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>

- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: a systematic review. *Neuropsychologia*, *66*, 213–236. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.021>
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Hyde, K. L., Lerch, J. P., Zatorre, R. J., Griffiths, T. D., Evans, A. C., & Peretz, I. (2007). Cortical thickness in congenital amusia: when less is better than more. *Journal of Neuroscience*, *27*(47), 13028–13032. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3039-07.2007>
- Hyde, K. L., & Peretz, I. (2004). Brains that are out of tune but in time. *Psychological Science*, *15*(5), 356–360. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.00683.x>
- Hyde, K. L., Peretz, I., & Zatorre, R. J. (2008). Evidence for the role of the right auditory cortex in fine pitch resolution. *Neuropsychologia*, *46*(2), 632–639. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.004>
- Hyde, K. L., Zatorre, R. J., Griffiths, T. D., Lerch, J. P., & Peretz, I. (2006). Morphometry of the amusic brain: A two-site study. *Brain*, *129*(10), 2562–2570. <https://doi.org/10.1093/brain/awl204>
- Hyde, K. L., Zatorre, R. J., & Peretz, I. (2011). Functional MRI evidence of an abnormal neural network for pitch processing in congenital amusia. *Cerebral Cortex*, *21*(2), 292–299. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq094>
- Jerde, T. A., Childs, S. K., Handy, S. T., Nagode, J. C., & Pardo, J. V. (2011). Dissociable systems of working memory for rhythm and melody. *Neuroimage*, *57*(4), 1572–1579. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.061>
- Kalmus, H., & Fry, D. B. (1980). On tune deafness (dysmelodia): frequency, development, genetics and musical background. *Annals of Human Genetics*, *43*(4), 369–382. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1980.tb01571.x>
- Knight, R. T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *59*(1), 9–20. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(84\)90016-9](https://doi.org/10.1016/0168-5597(84)90016-9)
- Knight, R. T., Grabowecky, M. F., & Scabini, D. (1995). Role of human prefrontal cortex in

- attention control. *Advances in Neurology*, 66, 21–36.
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L., & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, 502(1), 109–116. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90466-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90466-6)
- Koelsch, S. (2009). Music-syntactic processing and auditory memory: Similarities and differences between ERAN and MMN. *Psychophysiology*, 46(1), 179–190. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00752.x>
- Koelsch, S. (2011). Toward a neural basis of music perception - a review and updated model. *Frontiers in Psychology*, 2, 169–188. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00110>
- Koelsch, S., Heinke, W., Sammler, D., & Olthoff, D. (2006). Auditory processing during deep propofol sedation and recovery from unconsciousness. *Clinical Neurophysiology*, 117, 1746–1759.
- Koelsch, S., Schulze, K., Sammler, D., Fritz, T., Müller, K., & Gruber, O. (2009). Functional architecture of verbal and tonal working memory: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 30(3), 859–873. <https://doi.org/10.1002/hbm.20550>
- Koelsch, S., & Siebel, W. A. (2005). Towards a neural basis of music perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(12), 578–584. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.001>
- Kopp, B., Tabeling, S., Moschner, C., & Wessel, K. (2006). Fractionating the Neural Mechanisms of Cognitive Control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(6), 949–965. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.6.949>
- Lappe, C., Steinsträter, O., & Pantev, C. (2013). A Beamformer Analysis of MEG Data Reveals Frontal Generators of the Musically Elicited Mismatch Negativity. *PLoS ONE*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061296>
- Leveque, Y., Fauvel, B., Groussard, M., Caclin, A., Albouy, P., Platel, H., & Tillmann, B. (2016). Altered intrinsic connectivity of the auditory cortex in congenital amusia. *Journal of Neurophysiology*, 116(1), 88–97. <https://doi.org/10.1152/jn.00663.2015>
- Liégeois-Chauvel, C., Peretz, I., Babai, M., Laguitton, V., & Chauvel, P. (1998). Contribution of different cortical areas in the temporal lobes to music processing. *Brain*, 121(10), 1853–1867. <https://doi.org/10.1093/brain/121.10.1853>
- Lobmaier, J., Bölte, J., Mast, F., & Dobel, C. (2010). Configural and featural processing in humans with congenital prosopagnosia. *Advances in Cognitive Psychology*, 6(6), 23–34.

- López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D., & Fernández-del-Olmo, M. (2014). Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimulation*, 7(3), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004>
- Loui, P., Alsop, D., & Schlaug, G. (2009). Tone deafness: a new disconnection syndrome? *Journal of Neuroscience*, 29(33), 10215–10220. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1701-09.2009>
- Loui, P., Hohmann, A., & Schlaug, G. (2010). Inducing disorders in pitch perception and production: a reverse-engineering approach. In *Proceedings of Meetings on Acoustics 159ASA* (Vol. 9, p. 50002). ASA. <https://doi.org/10.1121/1.3431713>
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique* (2 edition). MIT Press.
- Lyon, G. R., Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (2003). A definition of dyslexia. *Annals of Dyslexia*, 53(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11881-003-0001-9>
- Maess, B., Koelsch, S., Gunter, T. C., & Friederici, A. D. (2001). Musical syntax is processed in Broca's area: an MEG study. *Nature Neuroscience*, 4(5), 540–545. <https://doi.org/10.1038/87502>
- Mathys, C., Loui, P., Zheng, X., & Schlaug, G. (2010). Non-invasive brain stimulation applied to Heschl's gyrus modulates pitch discrimination. *Frontiers in Psychology*, 1, 93. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00193>
- Matsushita, R., Andoh, J., & Zatorre, R. J. (2015). Polarity-specific transcranial direct current stimulation disrupts auditory pitch learning. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 174. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00174>
- McCarthy, G., & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211(4477).
- Merriam, A. P., & Merriam, V. (1964). *The anthropology of music*. Northwestern University Press.
- Miranda, P. C. (2013). Physics of effects of transcranial brain stimulation. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 116, pp. 353–366). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00029-2>
- Molholm, S., Martinez, A., Ritter, W., Javitt, D. C., & Foxe, J. J. (2005). The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: An fMRI study of pitch and duration

- mismatch negativity generators. *Cerebral Cortex*, 15(5), 545–551.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhh155>
- Moreau, P., Jolicœur, P., & Peretz, I. (2009). Automatic brain responses to pitch changes in congenital amusia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), 191–194.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04775.x>
- Moreau, P., Jolicœur, P., & Peretz, I. (2013). Pitch discrimination without awareness in congenital amusia: Evidence from event-related potentials. *Brain and Cognition*, 81(3), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.01.004>
- Näätänen, R. (1992). *Attention and brain function*. Psychology press.
- Näätänen, R., & Gaillard, A. W. K. (1983). 5 The Orienting Reflex and the N2 Deflection of the Event-Related Potential (ERP). *Advances in Psychology*, 10, 119–141.
[https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)62036-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)62036-1)
- Näätänen, R., Gaillard, A. W., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42(4), 313–329.
[https://doi.org/10.1016/0001-6918\(78\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0001-6918(78)90006-9)
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2544–2590. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
- Näätänen, R., Simpson, M., & Loveless, N. E. (1982). Stimulus deviance and evoked potentials. *Biological Psychology*, 14(1), 53–98. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(82\)90017-5](https://doi.org/10.1016/0301-0511(82)90017-5)
- Nan, Y., & Friederici, A. D. (2013). Differential roles of right temporal cortex and Broca's area in pitch processing: Evidence from music and Mandarin. *Human Brain Mapping*, 34(9), 2045–2054. <https://doi.org/10.1002/hbm.22046>
- Nitsche, M., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901.
<https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Nitsche, M., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C., Rochford, C., Nitsche, M., ... Tergau, F.

- (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 568(1), 291–303.
- Nordby, H., Hugdahl, K., Jasiukaitis, P., & Spiegel, D. (1999). Effects of hypnotizability on performance of a Stroop task and event-related potentials. *Perceptual and Motor Skills*, 88(3), 819–830.
- Norman-Haignere, S. V., Albouy, P., Caclin, A., McDermott, J. H., Kanwisher, N. G., & Tillmann, B. (2016). Pitch-responsive cortical regions in congenital amusia. *Journal of Neuroscience*, 36(10), 2986–2994. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2705-15.2016>
- Oishi, K., Faria, A. V., van Zijl, P. C. M., & Mori, S. (2010). *MRI Atlas of Human White Matter* (2 edition). Academic Press.
- Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., von Cramon, D. Y., & Schröger, E. (2002). Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage*, 15(1), 167–174. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0970>
- Park, H. J., Lee, J. D., Kim, E. Y., Park, B., Oh, M. K., Lee, S., & Kim, J. J. (2009). Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *Neuroimage*, 47(1), 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.076>
- Pascual-Leone, A. (1999). Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of “virtual lesions.” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 354(1387), 1229–1238.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience - virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 232–237.
- Patterson, R. D., Uppenkamp, S., Johnsrude, I. S., & Griffiths, T. D. (2002). The processing of temporal pitch and melody information in auditory cortex. *Neuron*, 36(4), 767–776. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01060-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01060-7)
- Paulus, W., Peterchev, A. V., & Ridding, M. (2013). Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms. *Handbook of Clinical Neurology*, 116, 329–342.
- Perani, D., Saccuman, M. C., Scifo, P., Spada, D., Andreolli, G., Rovelli, R., ... Koelsch, S. (2010). Functional specializations for music processing in the human newborn brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,

- 107(10), 4758–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909074107>
- Peretz, I. (1990). Processing of local and global musical information by unilateral brain-damaged patients. *Brain*, *113*(4), 1185–1205. <https://doi.org/10.1093/brain/113.4.1185>
- Peretz, I. (2001). Brain specialization for music. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *930*(1), 153–165.
- Peretz, I. (2002). Brain specialization for music. *The Neuroscientist*, *8*(4), 372–380. <https://doi.org/10.1177/107385840200800412>
- Peretz, I. (2006). The nature of music from a biological perspective. *Cognition*, *100*, 1–32. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.11.004>
- Peretz, I. (2016). Neurobiology of Congenital Amusia. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(11), 857–867. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.09.002>
- Peretz, I., Ayotte, J., Zatorre, R. J., Mehler, J., Ahad, P., Penhune, V. B., & Jutras, B. (2002). Congenital Amusia: A disorder of fine-grained pitch discrimination. *Neuron*, *33*(2), 185–191. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00580-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00580-3)
- Peretz, I., Brattico, E., Järvenpää, M., & Tervaniemi, M. (2009). The amusic brain: In tune, out of key, and unaware. *Brain*, *132*(5), 1277–1286. <https://doi.org/10.1093/brain/awp055>
- Peretz, I., Brattico, E., & Tervaniemi, M. (2005). Abnormal electrical brain responses to pitch in congenital amusia. *Annals of Neurology*, *58*(3), 478–482. <https://doi.org/10.1002/ana.20606>
- Peretz, I., Champod, A. S., & Hyde, K. (2003). Varieties of Musical Disorders: The Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *999*(1), 58–75. <https://doi.org/10.1196/annals.1284.006>
- Peretz, I., & Coltheart, M. (2003). Modularity of music processing. *Nature Neuroscience*, *6*(7), 688–691. <https://doi.org/10.1038/nn1083>
- Peretz, I., Cummings, S., & Dubé, M. P. (2007). The genetics of congenital amusia (tone deafness): a family-aggregation study. *The American Journal of Human Genetics*, *81*(3), 582–588. <https://doi.org/10.1086/521337>
- Peretz, I., & Vuvan, D. (2016). Prevalence of Congenital Amusia. *bioRxiv*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/070961>
- Phillips-Silver, J., Toiviainen, P., Gosselin, N., Piché, O., Nozaradan, S., Palmer, C., & Peretz,

- I. (2011). Born to dance but beat deaf: A new form of congenital amusia. *Neuropsychologia*, 49(5), 961–969. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.002>
- Pitcher, D., Duchaine, B., & Walsh, V. (2014). Combined TMS and fMRI reveal dissociable cortical pathways for dynamic and static face perception. *Current Biology*, 24(17), 2066–2070. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.07.060>
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Polich, J., & Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*, 41(2), 103–146. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(95\)05130-9](https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05130-9)
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 589–595.
- Ramus, F. (2014). Neuroimaging sheds new light on the phonological deficit in dyslexia. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(6), 274–275. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.01.009>
- Reiterer, S. M., Erb, M., Droll, C. D., Anders, S., Ethofer, T., Grodd, W., & Wildgruber, D. (2005). Impact of task difficulty on lateralization of pitch and duration discrimination. *Neuroreport*, 16(3), 239–242. <https://doi.org/10.1097/00001756-200502280-00007>
- Renzi, C., Ferrari, C., Schiavi, S., Pisoni, A., Papagano, C., Vecchi, T., ... Cattaneo, Z. (2015). The role of the occipital face area in holistic processing involved in face detection and discrimination: a tDCS study. *Neuropsychology*, 29(3), 409.
- Renzi, C., Schiavi, S., Carbon, C. C., Vecchi, T., Silvanto, J., & Cattaneo, Z. (2013). Processing of featural and configural aspects of faces is lateralized in dorsolateral prefrontal cortex: A TMS study. *Neuroimage*, 74, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.015>
- Romero, L., Walsh, V., & Papagno, C. (2006). The neural correlates of phonological short-term memory: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(7), 1147–1155. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.7.1147>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2011). Screening questionnaire before TMS: An update. *Clinical Neurophysiology*, 122(8), 1686–1686. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037>

- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Schaal, N. K., Pfeifer, J., Krause, V., & Pollok, B. (2015). From amusic to musical?—Improving pitch memory in congenital amusia with transcranial alternating current stimulation. *Behavioural Brain Research*, *294*, 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.08.003>
- Schaal, N. K., Williamson, V. J., & Banissy, M. J. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation over the supramarginal gyrus facilitates pitch memory. *The European Journal of Neuroscience*, *38*(10), 3513–3518. <https://doi.org/10.1111/ejn.12344>
- Scherg, M., Vajsar, J., & Picton, T. W. (1989). A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *1*(4), 336–355. <https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.4.336>
- Schönwiesner, M., Novitski, N., Pakarinen, S., Carlson, S., Tervaniemi, M., & Näätänen, R. (2007). Heschl’s gyrus, posterior superior temporal gyrus, and mid-ventrolateral prefrontal cortex have different roles in the detection of acoustic changes. *Journal of Neurophysiology*, *97*(3), 2075–2082.
- Schönwiesner, M., RübSamen, R., & Von Cramon, D. Y. (2005). Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. *European Journal of Neuroscience*, *22*(6), 1521–1528. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04315.x>
- Seger, C. A., Spiering, B. J., Sares, A. G., Quraini, S. I., Alpeter, C., David, J., & Thaut, M. H. (2013). Corticostriatal contributions to musical expectancy perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(7), 1062–1077. <https://doi.org/10.1162/jocn>
- Solomon-Harris, L. M., Mullin, C. R., & Steeves, J. K. E. (2013). TMS to the “occipital face area” affects recognition but not categorization of faces. *Brain and Cognition*, *83*(3), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.08.007>
- Sparing, R., & Mottaghy, F. M. (2008). Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*, *44*(4), 329–337.

<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2007.02.001>

- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37–53.
- Thomas, C., Avidan, G., Humphreys, K., Jung, K. J., Gao, F., & Behrmann, M. (2008). Reduced structural connectivity in ventral visual cortex in congenital prosopagnosia. *Nature Neuroscience*, 12(1), 29-31. <https://doi.org/10.1038/nn.2224>
- Tiitinen, H., May, P., Reinikainen, K., & Näätänen, K. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, 372(6501), 90.
- Tillmann, B., Bharucha, J. J., & Bigand, E. (2000). Implicit learning of tonality: a self-organizing approach. *Psychological Review*, 107(4), 885–913. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.107.4.885>
- Tillmann, B., Janata, P., & Bharucha, J. J. (2003). Activation of the inferior frontal cortex in musical priming. *Cognitive Brain Research*, 16(2), 145–161. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(02\)00245-8](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(02)00245-8)
- Trehub, S. E. (2001). Musical predispositions in infancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 930(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05721.x>
- Umemoto, T. (1990). The psychological structure of music. *Music Perception: An Interdisciplinary Journal*, 8(2), 115-127.
- Verleger, R., Heide, W., Butt, C., & Kömpf, D. (1994). Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cognitive Brain Research*, 2(2), 103–116. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(94\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0926-6410(94)90007-8)
- Vines, B. W., Schnider, N. M., & Schlaug, G. (2006). Testing for causality with transcranial direct current stimulation: pitch memory and the left supramarginal gyrus. *NeuroReport*, 17(10), 1047–1050. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000223396.05070.a2>
- Vuvan, D., Nunes-Silva, M., & Peretz, I. (2015). Meta-analytic evidence for the non-modularity of pitch processing in congenital amusia. *Cortex*, 69, 186–200. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.002>
- Vuvan, D. T., Paquette, S., Mignault Goulet, G., Royal, I., Felezeu, M., & Peretz, I. (*en révision*). The Montreal Protocol for Identification of Amusia.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 527–565.

- <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>
- Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulation*, 7(3), 468–475. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003>
- Wilbiks, J. M. P., Vuvan, D. T., Girard, P.-Y., Peretz, I., & Russo, F. A. (2016). Effects of vocal training in a musicophile with congenital amusia. *Neurocase*, 22(6), 526–537. <https://doi.org/10.1080/13554794.2016.1263339>
- Winkler, I., Háden, G. P., Ladinig, O., Sziller, I., & Honing, H. (2009). Newborn infants detect the beat in music. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(7), 2468–2471. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809035106>
- Yamaguchi, S., & Knight, R. T. (1992). Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 84(2), 139–148. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90018-7](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90018-7)
- Zatorre, R. J., & Belin, P. (2001). Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cerebral Cortex*, 11(10), 946–953. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.10.946>
- Zatorre, R. J., Evans, A. C., & Meyer, E. (1994). Neural mechanisms underlying melodic perception and memory for pitch. *Journal of Neuroscience*, 14(4), 1908–1919.
- Zatorre, R. J., & Peretz, I. (2001). *The biological foundations of music*. New York Academy of Sciences.
- Zendel, B. R., Lagrois, M. E., Robitaille, N., & Peretz, I. (2015). Attending to pitch information inhibits processing of pitch information: the curious case of amusia. *Journal of Neuroscience*, 35(9), 3815–3824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3766-14.2015>