

Modulación emocional de la memoria: aspectos neurobiológicos

Rodolfo Solís-Vivanco

RESUMEN

La investigación en neurociencia desde hace varias décadas ha confirmado que recordamos mejor aquello que se asoció en su momento con una emoción, en especial si ésta producía estrés. Este trabajo tuvo como objetivo revisar los hallazgos neurobiológicos más relevantes respecto a la modulación que la emoción tiene sobre la memoria. Se reporta el papel primordial de la amígdala, especialmente del núcleo basolateral (NBLA), así como de las hormonas del estrés noradrenalina y glucocorticoides, sobre la consolidación de eventos emocionales y/o estresantes. Este efecto facilitador, demostrado en estudios de lesión con animales y neuropsicológicos con humanos, se ha observado tanto en la consolidación y evocación de información en la memoria declarativa, como en la potenciación del condicionamiento clásico en la memoria no declarativa, y está mediado por cambios funcionales y morfológicos en la amígdala y otras regiones cerebrales, entre las que destaca el hipocampo. Se concluye la importancia de conocer las bases neurobiológicas de este efecto facilitador por sus implicaciones en la generación de trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés.


Palabras clave: emoción, estrés, memoria, amígdala.

Emotional modulation of memory: neurobiological findings

ABSTRACT

In the last decades Neuroscience research has confirmed that we are able to remember better those events that were associated to an emotion, specially stress. The aim of this work was to review the more relevant neurobiological findings related to the emotional modulation of memory. The amygdala, specifically the basolateral nucleus, has a determining participation in emotional/stressful events consolidation; stress hormones, noradrenaline and glucocorticoids are also reported. This enhancement, demonstrated in animal studies and neuropsychological human research, has been observed in information consolidation and recall for declarative memory, as well as in the classic conditioning for non-declarative memory, and it is mediated by functional and morphological changes in the amygdala and other related brain regions, specially the hippocampus. The relevance of knowledge about neurobiological bases of this enhancement effect is concluded due to its implications for psychiatric disorders related to stress.

Key words: emotion, stress, memory, amygdala.

 Qué recuerda el lector con más facilidad: la fiesta de cumpleaños de la infancia en la que recibió un excelente regalo o lo sucedido dos semanas más tarde? Los habitantes de la Ciudad de México que nacieron antes de 1980 quizás puedan reportar con detalle lo acontecido la mañana del 19 de septiembre de

1985, fecha del terremoto que acabó con la vida de miles de personas. Sin embargo, parece mucho más complicado que dichos habitantes reporten con el mismo detalle lo que hicieron en la misma fecha pero del año siguiente. La investigación en neurociencias desde hace varias décadas ha confirmado que recordamos mejor

aquello que se asoció en su momento con una emoción, en especial si ésta promovía la respuesta de lucha o huida en el individuo, es decir, si producía estrés. Este trabajo tuvo como objetivo revisar los hallazgos neurobiológicos más relevantes respecto a la modulación que la emoción tiene sobre la memoria.

Emoción y consolidación de los eventos

Sin duda las emociones pueden tener un efecto determinante sobre nuestros recuerdos. Aún cuando la tradición dualista generada desde la filosofía griega, pasando por Descartes, influyó de manera notable sobre lo que debía ser considerado racional (cognición) y aquello que pertenecía a las emociones, hoy sabemos que la emoción afecta de manera directa en la que percibimos, planeamos y tomamos decisiones, y desde luego, aquello que recordamos y las cualidades con las que lo hacemos.

El efecto de consolidación que las emociones tienen sobre los recuerdos puede tener una ventaja adaptativa: si quedan bien registrados en la memoria aquellos eventos, estímulos o personas que proveen de bienestar, en siguientes ocasiones se sabrá de manera directa qué hacer para lograr dicho bienestar de nuevo. Por el contrario, si lo que queda bien consolidado es aquello que resultó repulsivo, aversivo o amenazante, el organismo tendrá más probabilidades de sobrevivir o conservar su integridad la próxima vez que se tope con algo similar. En la actualidad se sabe que son los recuerdos ligados con emociones negativas los que generan mayor reactividad (o *arousal*) del sistema nervioso, y en consecuencia son más fácilmente adquiridos y resistentes a extinción, en comparación con aquellos recuerdos ligados con emociones positivas⁴.

Las primeras investigaciones acerca de la modulación emocional de la memoria fueron descritas por Brown y Kulik², quienes encontraron descripciones muy detalladas de ciudadanos norteamericanos a los que se les preguntó qué estaban haciendo y con quién estaban en el momento en que fue asesinado Kennedy. Estos autores denominaron al fenómeno *memorias con flash* (*flashbulb memories*) y concluyeron un fenómeno neurobiológico subyacente especial que operaría para que eventos importantes o impactantes fueran codificados con mayor facilidad y dotar; así a las memorias de “una exactitud extrema y resistente al olvido”³. Posteriormente, se ha demostrado que este fenómeno no sólo mejora el recuerdo del evento particular, sino que potencia aspectos contextuales circunscritos a éste. De esta forma, no sólo se potencian los aspectos semánticos del fenómeno, sino también algunos autobiográficos y episódicos. Siguiendo con el ejemplo del terremoto de

1985, es probable que las personas que lo recuerden den cuenta también de qué pasaba en el entorno político y público en ese momento, y con mayor facilidad aún aspectos relacionados con el empleo que tenían entonces, las condiciones familiares en las que se encontraban, etc.

No obstante la evidente capacidad que la mayoría de los seres humanos tenemos para generar estas “*memorias flash*”, la veracidad de sus contenidos ha sido cuestionada. Autores como Winningham, *et al*⁴ han descubierto que, a pesar de que los eventos con carga emocional son recordados con mayor detalle y por tiempos más prolongados, la evocación de éstos suelen tener una carga importante de errores. Dichos errores pueden deberse principalmente al paso del tiempo, el cual produce un normal y esperado olvido, y por otra parte, favorece que las vivencias posteriores del sujeto se integren en la evocación e interpretación del hecho, dando como resultado que el sujeto termine generando más bien una reconstrucción del evento. Un ejemplo de lo anterior es que, ante los hechos del 11 de septiembre de 2001, la mayoría de los sujetos recuerda la secuencia de los dos aviones comerciales impactando a una y otra torre del *World Trade Center*. No obstante, la imagen del primer avión sólo se obtuvo al día siguiente, lo cual es lógico si consideramos que ese día no había ninguna razón especial para filmar las Torres Gemelas.

Los estudios de eventos como el del *World Trade Center*⁵ y otros significativos para ciudades distintas⁶⁻⁸ han puesto en evidencia que, aunque la memoria de eventos públicos con carga emocional suele ser más detallada, no cuenta con la exactitud necesaria como para ser considerada “*fotográfica*”. Al parecer, el carácter emotivo del acontecimiento es lo que genera la *seguridad* en el sujeto acerca de su recuerdo, más que la exactitud del contenido en sí.

Independientemente de los resultados a que llevan las investigaciones acerca de la exactitud de recuerdos con carga emocional, es innegable la influencia potenciadora de las emociones sobre la codificación, almacenamiento y evocación de los eventos, tanto en animales como en humanos⁹⁻¹¹. Retomando las ventajas adaptativas de la modulación emocional sobre la memoria, los procesos de codificación nerviosa de la información podrían verse mejorados por la influencia de procesos fisiológicos

Recibido: 3 junio 2011. Aceptado: 17 junio 2011.

Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Correspondencia: Rodolfo Solís-Vivanco. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, D.F. México E-mail: roldofoso@hotmail.com

relacionados con emociones que se produzcan al mismo tiempo, con la consecuente facilitación de la transferencia de dicha información a la memoria a largo plazo. Actualmente se sabe que, aunque dicha transferencia puede tomar de horas a días, su almacenamiento es mucho más fuerte, en comparación con información que carezca de influencia emocional^{12,13}.

Modulación neurohormonal de la memoria

Los procesos fisiológicos antes mencionados y las estructuras nerviosas responsables de la modulación emocional de la memoria han sido fuente de investigación a lo largo de varias décadas. Se sabe que a nivel central las emociones se relacionan con el funcionamiento del sistema límbico, principalmente el hipotálamo, corteza cingulada y amígdala. Una de las primeras evidencias al respecto fue establecida por Kluver y Bucy¹⁴, quienes observaron que la extirpación de estructuras límbicas a nivel del lóbulo temporal medial (LTM) producía en monos un síndrome caracterizado por amansamiento, pérdida de miedo, hipersexualidad e hiperoralidad. Estudios posteriores con lesión de la amígdala demostraron que esta estructura juega el papel principal en la generación de este síndrome¹⁵, así como en la regulación del estrés, sus efectos funcionales y la modulación emocional de la memoria¹⁶.

La amígdala está conformada por varios núcleos heterogéneos situados en el LTM. En lo relacionado con la modulación emocional, destacan los resultados obtenidos estudiando los núcleos basolateral (NBLA) y central (NCA) de ésta. El NBLA, considerado como el más importante para la modulación emocional de la memoria¹⁷, recibe aferencias provenientes de los núcleos sensoriales del tálamo y de la corteza sensorial y proyecta al núcleo caudado y el hipocampo¹⁸, los cuales se asocian con tipos de memoria y aprendizaje distintos¹⁹. Estas proyecciones permiten una reactividad emocional inmediata ante estímulos de diversa índole, al no tener que ser “valorados” por procesos corticales superiores, y por ende más lentos, una cuestión fundamental si el organismo se encuentra en situaciones peligrosas a las que hay que responder rápidamente “sin pensar mucho”. Por su parte, el NCA recibe una gran cantidad de información sensorial a través del NBLA, y es el principal emisor de eferencias amigdalinas. Dichas conexiones se establecen, por la estría terminal, con el hipotálamo para una activación del sistema simpático, lo que se traduce en aumento de frecuencia cardíaca, palidez, sudoración, entre otros, así como del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, responsable de la respuesta neuroendócrina de estrés, y con el *núcleo accumbens*, relacionado con la respuesta de gratificación.

La amígdala también envía proyecciones por la vía amígdalofugal ventral a varios núcleos del tallo cerebral (*locus coeruleus* y área tegmental ventral, relacionados con la vigilancia y la activación conductual respectivamente), al núcleo dorsal del tálamo (generando un “bucle” de procesamiento sensorial) y a diversas áreas corticales, como la corteza orbitofrontal (implicada en la interpretación cognitiva y regulación de la emoción), la corteza cingulada (partícipe en la experiencia consciente de la emoción y en la detección de disonancias en el entorno) y la corteza prefrontal medial, la cual tiene un efecto inhibitorio sobre la amígdala³.

El papel de la amígdala sobre la regulación emocional de los diferentes tipos de memoria depende de proyecciones neurales directas e indirectas de ésta hacia las regiones cerebrales mencionadas, así como de su influencia directa sobre la liberación de neurotransmisores y hormonas del estrés (noradrenalina (NA) y glucocorticoides principalmente) por medio del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal²⁰, los cuales tienen efecto directo sobre estructuras asociadas con la consolidación y almacenamiento de la información (ej. hipocampo y estriado), así como sobre la misma amígdala²¹⁻²³. Como ejemplo de lo anterior, la lesión de la amígdala en animales produce un bloqueo de la respuesta de miedo ante estímulos amenazantes, no sólo a nivel conductual, sino a nivel hormonal, pudiendo prevenirse en ellos la aparición de algunos trastornos funcionales asociados con el estrés. De manera inversa, la estimulación electrofisiológica de la amígdala produce respuestas de miedo y agitación³.

La modulación neurohormonal sobre los recuerdos ha sido identificada en especial en dos tipos de memoria: declarativa y no declarativa. La primera, también denominada explícita, codifica información acerca de acontecimientos biográficos y sobre el conocimiento de los hechos³. Para la neuropsicología es la memoria sobre la que, al menos los humanos, *podemos dar cuenta*, por lo que se le señala como la memoria *consciente* o memoria *del qué*. Por su parte, la memoria implícita o no declarativa, se caracteriza por su automatismo, por lo que no se requiere un acto intencional para su adquisición ni para su recuerdo. A diferencia de la memoria declarativa, la cual puede trabajar con contenidos adquiridos inmediatamente, la memoria implícita requiere de la práctica o repetición de los contenidos, y se le ha denominado la memoria *del cómo*²⁴.

Emoción y memoria declarativa

La influencia de las emociones sobre la memoria declarativa ha sido demostrada en estudios con animales y humanos en los que la amígdala y/o las hormonas

del estrés están involucradas, y en los que se pone a prueba la capacidad de codificación o evocación del material emocional presentado. En la actualidad se atribuye al NBLA un papel de potenciación de la memoria declarativa cuando la información contiene una carga emocional importante²⁵. Por lo tanto, la activación de la amígdala sería la responsable del fenómeno “*memoria con flash*” descrito antes, facilitando los procesos de consolidación de los contenidos de este tipo de memoria. Los estudios con animales han mostrado de manera global que la inhibición del NBLA reduce la “*fuerza*” con la que se genera el recuerdo con carga emocional, pero no impide su formación, y que la lesión al NBLA retrasa la rapidez con la que se aprende a evitar situaciones aversivas. Lo anterior refuerza los estudios que indican que es la propiedad estresora o activante del estímulo, y no su valencia (agradable o desagradable), la que determina la participación de la amígdala para la consolidación de material emocional^{21,26}.

Las experiencias emocionales no sólo comprometen el funcionamiento de la amígdala, sino que generan cambios morfológicos en ella. El estrés, en especial el crónico, genera cambios en las sinapsis y arborización dendrítica del NBLA, que se acompañan de aumento de la ansiedad^{27,28} y consolidación del condicionamiento al miedo²⁹. Estos cambios estructurales en el NBLA persisten aun cuando el estrés termina, a diferencia del hipocampo y corteza prefrontal, en los que el efecto es reversible²³.

Los estudios neuropsicológicos también han mostrado evidencia de la potenciación de la amígdala sobre la memoria³⁰, aunque la dificultad de encontrar personas con lesiones específicas de esta estructura sin involucrar a otras, como el hipocampo (imprescindible para la generación de memorias nuevas), es elevada. Cahill, *et al*³¹ tuvieron la oportunidad de estudiar un caso de lesión específica de amígdala en un paciente con el síndrome de Urbach-Wiethe, una condición congénita que se caracteriza, entre otras alteraciones, por la calcificación selectiva de ambas amígdalas. Estos autores encontraron que el paciente mostraba la misma exactitud en la retención de imágenes sin contenido emocional presentadas días antes en comparación con sujetos sanos, pero tenía deficiencias en recordar imágenes con carga emocional importante, también en comparación con sujetos sanos, los cuales recordaron una mayor cantidad de imágenes de este tipo en comparación con las imágenes neutras. Es decir, en el paciente no existía la potenciación emocional de la memoria dada por la amígdala. Otros estudios han mostrado que los pacientes con síndrome de Urbach-Wiethe también muestran deterioro en la evocación y reconocimiento de palabras e historias con contenido emocional^{32,34}. Esto coincide con

estudios de pacientes con lobectomía temporal, los cuales no muestran este efecto de consolidación, sino que presentan tasas de olvido similares para material emocional y neutral³⁵. Otros estudios han mostrado que los pacientes con lesión en amígdala conservan la capacidad para recordar preferentemente material emocional con valencia afectiva (agradable o desagradable), aun cuando ésta no produzca activación (*arousal*), en especial cuando la lesión ocurre en etapas tardías de la vida³⁶.

La actividad de la amígdala también tiene efectos inmediatos sobre la propia codificación del material, y que se ha atribuido a la participación de la atención sobre la memoria en humanos, es decir, la atención es otra función que se ve comprometida ante eventos emocionales o estresantes³⁷. De acuerdo con LaBar y Cabeza²¹, la participación de la atención garantiza que aquellos elementos destacados de los eventos estresantes sean preferentemente retenidos en la memoria, lo cual confiere ventajas adaptativas. Los pacientes con lesiones en amígdala no logran enfocar su atención sobre elementos esenciales presentados en material narrativo audiovisual que describe eventos estresantes³⁸.

Estudios con neuroimagen han confirmado la participación decisiva de la amígdala sobre la modulación emocional de la memoria. Se ha encontrado que el grado de activación amigdalina durante la codificación de material con carga emocional predice el grado de exactitud de la evocación posterior de éste^{39,40}. Estudios con por resonancia magnética funcional (RMf) confirman los datos anteriores, asociando el grado de actividad de la amígdala con la exactitud en la codificación y evocación de imágenes emocionales, así como con el reporte subjetivo de grado de activación emocional producido por éstas⁴¹, y con diferencias en los patrones de activación entre hombres y mujeres^{42,43}.

Como se dijo antes, la influencia de la amígdala sobre la memoria está fuertemente relacionada con su participación en la liberación de NA y glucocorticoides, los cuales a su vez tienen efecto potenciador sobre ella, en especial sobre el NBLA. Actualmente se sabe que las hormonas del estrés participan, por medio de la actividad noradrenérgica, en la consolidación de eventos estresantes o activadores, pero no en la de eventos neutros^{44,46}.

La influencia de la NA sobre la consolidación de recuerdos emocionales, especialmente los negativos, ha quedado demostrada en experimentos que muestran que ésta es liberada ante descargas eléctricas⁴⁷ y que la administración de agonistas β -adrenérgicos en la amígdala es capaz de potenciar la memoria en muchas pruebas de aprendizaje en animales⁴⁶, mientras que la

administración de antagonistas β -adrenérgicos deteriora la consolidación de la información⁴⁸. Otros autores han demostrado que, tras administrar antagonistas β -adrenérgicos (propranolol) en humanos sanos, éstos muestran menor capacidad para recordar eventos o estímulos estresantes o con carga emocional negativa^{49,50}. De manera inversa, la administración de agonistas para estos receptores (yohimbina) promueve dicha retención^{45,51}. Se ha propuesto que la NA podría tener un efecto inhibitor en la mayor parte de la NBLA, pero excitador en un grupo reducido de neuronas especializadas en la consolidación de la memoria, con el fin de disminuir la relación señal-ruido²³.

Adicionalmente, la NA modula la actividad de otros neurotransmisores sobre la consolidación de la información, por ejemplo, inhibiendo la actividad de GABA, la cual es inhibitoria de este proceso y tiene una relación inversa con la conducta de tipo ansioso en animales^{52,53}. La NA ha demostrado suprimir la inhibición GABAérgica de proyecciones neuronales en la amígdala lateral, promoviendo la inducción de potenciación a largo plazo (PLP) en las sinapsis tálamo-amígdala⁵⁴.

La reducción de la actividad GABAérgica asociada con estrés podría facilitar la consolidación de la memoria promoviendo la hiperexcitabilidad neuronal y el aumento de la plasticidad en sinapsis excitatorias en el NBLA⁵⁵. La NA también promueve la plasticidad sináptica glutamatérgica en el NBLA y el hipocampo^{56,57}.

Los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen han confirmado la participación de la amígdala y la actividad adrenérgica sobre la memoria de eventos (palabras o imágenes) con carga emocional, dado que el decremento en el recuerdo de este tipo de estímulos en pacientes con lesión en la amígdala es similar a sujetos sanos a quienes se les ha administrado β -bloqueadores^{33,35,58,59}. La amígdala también muestra reducción en su actividad durante la codificación de material emocional por la administración de propranolol^{60,61}, acompañada de reducción en la actividad hipocampal durante la evocación de dicho material⁶⁰.

Los glucocorticoides también han mostrado un efecto potenciador sobre la consolidación de eventos emocionales⁶², demostrado por estudios que inhiben la acción de glucocorticoides por medio de antagonistas para sus receptores⁶³ o que inhiben genéticamente la expresión de dichos receptores⁶⁴, encontrando en ambos casos un decremento en el aprendizaje. El efecto de los glucocorticoides requiere de la actividad noradrenérgica inducida por estrés⁶⁵ para lograr su efecto consolidante sobre la memoria de eventos activadores, tanto en animales como en humanos^{33,49,66,67}. Se ha observado que la evocación de información con contenido estresante se ve afectada de manera negativa por el

estrés o administración de glucocorticoides⁶⁸, aunque este efecto es temporal⁶⁹, y que el efecto del estrés sobre el hipocampo puede ser adaptativo o desadaptativo dependiendo del nivel de éstos⁷⁰. La consolidación en la memoria de estímulos tanto apetitivos como aversivos se ve bloqueada por la supresión adrenocortical, y mejorada por la administración de agonistas de receptores de glucocorticoides en el NBLA y el hipocampo^{66,71,72}. Asimismo, las lesiones por neurotoxicidad al NBLA impiden la mejora mnésica asociada con administración sistémica de glucocorticoides^{73,74}.

Adicional a los estudios conductuales, la modulación de los glucocorticoides sobre la memoria ha quedado demostrada también por estudios electrofisiológicos en donde se encuentra que estas hormonas pueden promover, en niveles *óptimos*, un efecto de PLP en el hipocampo⁷⁵. Niveles bajos o altos de glucocorticoides, de manera inversa, interfieren con la PLP, con un efecto de U invertida similar al de la adrenalina. De hecho, se ha demostrado que niveles muy altos de glucocorticoides no sólo obstaculizan la PLP, sino que promueven un efecto de inhibición en las conexiones sinápticas del hipocampo, denominado depresión a largo plazo (DLP)⁷⁶ o franca muerte neuronal^{70,77}.

El estrés y altos niveles de glucocorticoides también afectan la memoria de trabajo⁷⁸⁻⁸¹, y este efecto podría ser dependiente de las interconexiones entre el NBLA y corteza prefrontal⁷⁸.

Lo anterior coincide con estudios en humanos, que indican que el estrés psicosocial o los glucocorticoides afectan la evocación de estímulos emocionales/activantes, en especial en contextos de evaluación estresantes^{68,82,83}. Asimismo, los niveles altos crónicos de cortisol en adultos mayores se asocian con disminución del volumen hipocampal y alteraciones en la memoria declarativa, incluso para estímulos neutrales⁸⁴.

Aunque la mayor parte de los estudios muestran un efecto potenciador de los glucocorticoides para estímulos emocionales, otros han encontrado que este efecto existe también para la evocación de estímulos neutros⁸⁵, o efectos con dirección opuesta^{86,87}.

A las relaciones interdependientes entre hormonas del estrés y amígdala deben sumarse las conexiones que esta estructura establece con otras en la consolidación de eventos con carga emocional. La estimulación noradrenérgica del NBLA en dosis que promueven la consolidación de material emocional, promueve la plasticidad sináptica en hipocampo⁸⁸ y conexiones corticoestriatales⁸⁹. Otros estudios indican que la actividad del NBLA influye sobre la efectividad de la consolidación asociada con la actividad de otras regiones, como la corteza entorrinal⁹⁰, corteza insular⁹¹, corteza anterior cingulada⁹² y corteza prefrontal⁹³.

Las relaciones funcionales entre amígdala e hipocampo parecen ser de especial relevancia para la consolidación de eventos emocionales^{94,95}. La evocación de información emocional induce mayor actividad y conexión entre la amígdala y el hipocampo, en comparación con la evocación de información neutral^{96,97}. Las regiones anteriores parahipocampales se activan más ante estímulos emocionales, mientras que las regiones posteriores ante estímulos neutrales⁹⁸.

La interacción mencionada entre amígdala e hipocampo para la regulación y consolidación de estímulos emocionales ha quedado también demostrada en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, en los que se observa una correlación inversa entre el grado de esclerosis de la amígdala izquierda y el grado de activación hipocampal durante la codificación de estímulos emocionales. Sorprendentemente, este fenómeno se acompaña de una activación aumentada “compensatoria” en el hipocampo derecho, y la severidad de la patología en el hipocampo izquierdo produce un efecto análogo en la amígdala⁹⁹. Las relaciones funcionales entre amígdala y lóbulo temporal medial se extienden no sólo a una mejor codificación de estímulos emocionales, sino a su evocación, incluso en casos de eventos autobiográficos lejanos²¹.

Emoción y memoria no declarativa

La modulación emocional sobre la memoria también ha quedado demostrada en el tipo no declarativo o implícito, por medio de experimentos que utilizan modelos de condicionamiento al miedo, un tipo específico de condicionamiento clásico¹⁰⁰ en el que un estímulo que naturalmente produce una respuesta visceral y conductual (estímulo incondicionado, EI) es pareado repetidamente con un estímulo neutro (EN), dando como resultado que al paso del tiempo el segundo evoque la respuesta correspondiente al EI, por lo que se convierte en un estímulo condicionado (EC). En la variante de condicionamiento al miedo, un EN es pareado con un EI que naturalmente desencadena la respuesta del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, es decir, es un estímulo naturalmente estresante. Cuando el condicionamiento se ha dado, el ahora EC, que puede ser el contexto espacial, un sonido, etc., evoca la respuesta fisiológica de estrés.

Los estudios de condicionamiento al miedo realizados con animales han encontrado que la lesión del NBLA y del núcleo lateral de la amígdala (NLA) impide que se establezca dicho aprendizaje^{101,102}. Esto se ve apoyado por el hecho de que el NLA integra información sensorial y nociceptiva, por lo que se ha propuesto que establece antes que otra región cerebral la liga entre EI

y EC¹⁰³, y por los resultados de estudios electrofisiológicos que indican una participación sincronizada de amígdala, hipocampo y corteza en el condicionamiento al miedo¹⁰⁴.

Al igual que con los resultados de memoria declarativa, la administración de agonistas de receptores de glucocorticoides mejora la consolidación del condicionamiento al miedo, mientras que la administración de antagonistas la decrementan^{105,106}. Por su parte, se ha observado que la fuerza con la que se consolida el condicionamiento al miedo va en estrecha relación con la intensidad del estímulo aversivo, y éste a su vez, con los niveles de glucocorticoides liberados¹⁰⁷, lo que demuestra que a mayor liberación de estas hormonas, mayor consolidación del aprendizaje.

Los estudios con humanos que han estudiado el condicionamiento al miedo sugieren resultados similares en pacientes con el síndrome de Urbach-Weithe y en otros a los que les fue removida la amígdala durante neurocirugía. Estos pacientes no muestran condicionamiento al miedo ni respuesta de sobresalto asociada a éste, aun cuando la memoria declarativa del apareamiento entre EN y EI resulta intacta¹⁰⁸⁻¹¹².

Estos resultados han sido confirmados por estudios con IRMf en sujetos sanos utilizando como EC caras neutras, en los que, tras el condicionamiento, estos estímulos producían la activación de la amígdala, aun cuando se sabe que las caras neutras no generan esta activación de forma natural. Igualmente, esta técnica ha mostrado en sujetos sanos una activación de la amígdala ante caras que denotan miedo o enojo, aun cuando el sujeto no se haya percatado de éstas¹¹³⁻¹¹⁷. Lo anterior coincide con estudios de doble disociación que indican que, mientras que la amígdala es esencial para la adquisición del condicionamiento al miedo, la integridad del hipocampo es imprescindible para el restablecimiento de éste tras la extinción tanto para animales¹¹⁸ como para humanos¹¹⁹.

De acuerdo con LeDoux¹²⁰, la participación de la amígdala para la formación del condicionamiento al miedo se ve evidenciada por el hecho de que el fenómeno de PLP puede producirse *in vitro* en la amígdala, que el procesamiento tanto de EI y EC puede darse de manera convergente en ella, y que el condicionamiento al miedo puede ser afectado si se inyectan antagonistas de NMDA (los cuales impiden la PLP) en las vías sensoriales que proyectan a la amígdala.

La amígdala humana también participa en la extinción del miedo^{115,121} a través de conexiones recíprocas con la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada, las cuales eliminan las reacciones de miedo cuando éstas ya no son necesarias^{21, 122}.

CONCLUSIONES

Los eventos con carga emocional se recuerdan mejor, incluyendo aspectos episódicos y autobiográficos circunscritos a éstos. La amígdala, en especial el NBLA, tiene un papel potenciador y facilitador para la consolidación en la memoria de los eventos con carga emocional o estresante. Dicho papel se da gracias a la participación de la noradrenalina y glucocorticoides, los cuales favorecen cambios funcionales y morfológicos sobre ésta y otras regiones, como hipocampo, derivados de la exposición a estrés. El efecto del estrés se da tanto en memoria declarativa, en la codificación y evocación del evento, como en no declarativa, en la facilitación del condicionamiento al miedo. Estos resultados se han observado tanto en estudios experimentales con animales, como en neuropsicológicos y de neuroimagen en seres humanos. Los resultados apoyan la hipótesis de la modulación de la memoria, la cual postula que el mejor recuerdo a largo plazo de eventos estresantes, en comparación con eventos neutros, refleja la actividad moduladora de la amígdala sobre los procesos de consolidación llevados a cabo en el LTM (hipocampo) a través de la activación de hormonas del estrés¹²³.

Las relaciones funcionales entre la amígdala y otras regiones cerebrales, como el hipocampo y la corteza prefrontal, para la consolidación de los eventos emocionales tienen implicaciones decisivas para comprender mejor el efecto que el estrés agudo y crónico puede tener sobre los procesos cognitivos en general, y mnésicos en particular. Estas relaciones también deberán ser investigadas a profundidad por su importancia en el desarrollo de trastornos psiquiátricos generados o agravados por estrés, como es el caso del trastorno por estrés postraumático y otros trastornos de ansiedad, depresión o esquizofrenia.

REFERENCIAS

- Smith EE, Kosslyn SM. Procesos cognitivos. Modelos y bases neurales. Madrid: Pearson, 2008.
- Brown R, Kulik J. Flashbulb memories. *Cognition* 1977;5:73-99.
- Sandi C, Venero C, Cordero MI. Estrés, memoria y trastornos asociados. Barcelona: Ariel, 2001.
- Winningham RG, Hyman IE, Dinnel DL. Flashbulb memories? The effects of when the initial memory report was obtained. *Memory* 2000;8:209-16.
- Talaricho JM, Rubin DC. Confidence, non consistency, characterizes flashbulb memories. *Psychol Sci* 2003;14:455-61.
- Neisser U, Winograd E, Bergman ET, Scheiber CA, Palmer SE, Weldom MS. Remembering the earthquake: Direct experience vs. hearing the news. *Memory* 1996;4:337-57.
- Conway MA, Anderson SJ, Larsen SF, Donnelly CM, McDaniel MS, McClelland AGR. The formation of flashbulb memories. *Mem Cognit* 1994;22:326-43.
- Bohannon JN. Flashbulb memories for the space shuttle disaster: a tale of two theories. *Cognition* 1988;29:179-96.
- Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an *N*-methyl-D-aspartate receptor agonist. *Nature* 1986;319:774-6.
- Vazdarjanova A, McGaugh JL. Basolateral amygdala is not critical for cognitive memory of contextual fear conditioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15003-7.
- Dolcos F, Cabeza R. Event-related potentials of emotional memory: encoding pleasant, unpleasant, and neutral pictures. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2002;2:252-63.
- LaBar KS, Phelps EA. Arousal-mediated memory consolidation: role of the medial temporal lobe in humans. *Psychol Sci* 1998;9:527-40.
- Sharot T, Phelps EA. How arousal modulates memory: disentangling the effects of attention and retention. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004;4:294-306.
- Kluver H, Bucy P. Preliminary analysis of function of the temporal lobe in monkeys. *Arch Neurol* 1939;42:979-1000.
- Aggleton JP, Passingham RE. Syndrome produced by lesions of the amygdala in monkeys (*Macaca mulatta*). *J Comp Physiol Psychom* 1981;95:961-77.
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.
- McGaugh JL. Memory—a century of consolidation. *Science* 2000;287:248-51.
- Petrovich GD, Canteras NS, Swanson LW. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;38:247-89.
- McDonald RJ, White NM. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci* 1993;107:3-22.
- Joels M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:459-466.
- LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:54-64.
- García R, Vouimba RM, Baudry M, Thompson RF. The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature* 1999;402:294-6.
- Roosendal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:423-33.
- Portellano JA. Introducción a la neuropsicología. Aravaca: McGraw Hill, 2005.
- Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 1998;21:294-9.
- Cahill L, McGaugh JL. Amygdaloid complex lesions differentially affect retention of tasks using appetitive and aversive reinforcement. *Behav Neurosci* 1990;104:532-43.
- Vyas A, Pillai AG, Chattarji S. Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. *Neuroscience* 2004;128:667-73.
- Vyas A, Jadhav S, Chattarji S. Prolonged behavioral stress enhances synaptic connectivity in the basolateral amygdala. *Neuroscience* 2006;143:387-93.
- Conrad CD, LeDoux JE, Magarinos AM, McEwen BS. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci* 1999;113:902-13.
- Phelps EA, Anderson AK. Emotional memory: What does the amygdala do? *Curr Biol* 1997;7:311-3.
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. The amygdala and emotional memory. *Nature* 1995;377:295-6.
- Markowitsch HJ. The amygdala's contribution to memory—a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport* 1994;5:1349-52.
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. The

- amygdala and emotional memory. *Nature* 1995;377:295-6.
34. Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R. Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn Mem* 1997;4:291-300.
 35. Phelps EA, LaBar KS, Anderson AK, O'connor KJ, Fulbright RK, Spencer DD. Specifying the contributions of the human amygdala to emotional memory: a case study. *Neurocase* 1998;4:527-40.
 36. Shaw P, Brierley B, David AS. A critical period for the impact of amygdala damage on the emotional enhancement of memory? *Neurology* 2005;65:326-8.
 37. Hamman S. Cognitive and neural mechanisms of emotional memory *Trends Cogn Sci* 2001;5:394-400.
 38. Adolphs R, Tranel D, Buchanan TW. Amygdala damage impairs emotional memory for gist but not details of complex stimuli. *Nat Neurosci* 2005;8:512-8.
 39. Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator A, et al. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8016-21.
 40. Hamman S, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neurosci* 1999;2:289-93.
 41. Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JDE, Cahill L. Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 2000;20:RC99.
 42. Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JDE. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10789-94.
 43. Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT, Turner J. Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn Mem* 2004;11:261-6.
 44. Buchanan TW, Lovallo WR. Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:307-17.
 45. Cahill L, Alkire MT. Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem* 2003;79:194-8.
 46. Roozendaal B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:213-38.
 47. Galvez R, Mesches MH, McGaugh JL. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock stimulation. *Neurobiol Learn Mem* 1996;66:253-7.
 48. Hatfield T, McGaugh JL. Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. *Neurobiol Learn Mem* 1999;71:232-9.
 49. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. β -Adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 1994;371:702-4.
 50. van Stegeren AH, Everaerd W, Cahill L, McGaugh JL, Gooren LJG. Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology* 1998;138:305-10.
 51. O'Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, Shajahan P, Ebmeier KP. Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol Med* 1999;29:1083-8.
 52. Brioni JD, Nagahara AH, McGaugh JL. Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. *Brain Res* 1989;487:105-12.
 53. Chattarji S. Delayed impact of stress on amygdala synapses: implications for an animal model of PTSD. In: Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington, DC, 2008.
 54. Tully K, Li Y, Tsvetkov E, Bolshakov VY. Norepinephrine enables the induction of associative long-term potentiation at thalamo-amygdala synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:14146-50.
 55. Rainnie DG, Bergeron R, Sajdyk TJ, Patil M, Gehlert DR, Shekhar A. Corticotrophin releasing factor-induced synaptic plasticity in the amygdala translates stress into emotional disorders. *J Neurosci* 2004;24:3471-9.
 56. Wang SJ, Huang CC, Hsu KS, Tsai JJ, Huang CC, Gean PW. Blockade of isoproterenol-induced synaptic potentiation by tetra-9-aminoacridine in the rat amygdala. *Neurosci Lett* 1996;214:87-90.
 57. Huang YY, Kandel ER. Modulation of both the early and late phase of mossy fiber LTP by the activation of β -adrenergic receptors. *Neuron* 1996;16(6):11-7.
 58. Strange BA, Hurlmann R, Dolan RJ. An emotion-induced retrograde amnesia in humans is amygdala- and β -adrenergic-dependent. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13626-31.
 59. Adolphs R, Tranel D, Denburg N. Impaired emotional declarative memory following unilateral amygdala damage. *Learn Mem* 2000;7:180-6.
 60. Strange BA, Dolan RJ. β -Adrenergic modulation of emotional memory- evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11454-548.
 61. van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijper JPA, et al. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage* 2005;24:898-909.
 62. Sandi C, Rose SPR. Protein synthesis- and fucosylation-dependent mechanisms in corticosterone facilitation of long-term memory in the chick. *Behav Neurosci* 1997;111:1098-104.
 63. Oitzl MS, DeKloet ER. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav Neurosci* 1992;106:62-71.
 64. Oitzl MS, DeKloet ER, Joëls M, Cole TJ. Spatial learning deficits in mice with a targeted glucocorticoid receptor gene disruption. *Eur J Neurosci* 1998;9:2284-96.
 65. Roozendaal B, Okuda S, Van der Zee EA, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6741-6.
 66. Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14048-53.
 67. Roozendaal B, Quirarte GL, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala β -adrenoceptor-cAMP/cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *Eur J Neurosci* 2002;15:553-60.
 68. Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R. Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response. *Learn Mem* 2006;13:382-7.
 69. Cai WH, Blundell J, Han J, Greene RW, Powell CM. Postreactivation glucocorticoids impair recall of established fear memory. *J Neurosci* 2006;26:9560-6.
 70. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:105-22.
 71. Roozendaal B, McGaugh JL. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur J Neurosci* 1997;9:76-83.
 72. Liu L, Tsuji M, Takeda H, Takada K, Matsumiya T. Adrenocortical suppression blocks the enhancement of memory storage produced by exposure to psychological stress in rats. *Brain Res* 1999;821:134-40.
 73. Roozendaal B, Portillo-Marquez G, McGaugh JL. Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation

- of memory for spatial learning. *Behav Neurosci* 1996; 110:1074-83.
74. Roozental B, McGaugh JL. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem* 1996;65:1-8.
 75. Pavlides C, Watanabe Y, Magariños AM, McEwen BS. Opposing roles of type I and II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience* 1995;68:387-94.
 76. Xu L, Anwyl R, Rowan MJ. Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in rat hippocampus. *Nature* 1998;394:891-4.
 77. McEwen BS. Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:107-24.
 78. Roozental B, McReynolds JR, McGaugh JL. The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *J Neurosci* 2004;24:1385-92.
 79. Arnstein AF, Goldman-Rakic PS. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:362-8.
 80. Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behav Neurosci* 1999;113:420-30.
 81. Wolf OT, Convit A, McHugh PF, Kandil E, Thorn EL, De Santi S, et al. Cortisol differentially affects memory in young and elderly men. *Behav Neurosci* 2001;115:1002-11.
 82. de Quervain DJ, Aerni A, Roozental B. Preventive effect of β -adrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits. *Am J Psychiatry* 2007;164:967-9.
 83. Kuhlman S, Wolf OT. A non-arousing test situation abolishes the impairing effects of cortisol on delayed memory retrieval in healthy women. *Neurosci Lett* 2006;399:268-72.
 84. Lupien SJ, de Leon MJ, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998;1:69-73.
 85. Abercrombie HC, Kalin NH, Thurow ME, Rosenkranz MA, Davidson RJ. Cortisol variation in human affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behav Neurosci* 2003;117:505-16.
 86. Rimmele U, Dornes G, Mathiak K, Hautzinger M. Cortisol has different effects on human memory for emotional and neutral material. *Neuroreport* 2003;14:2485-8.
 87. Buss C, Wolf OT, Witt J, Hellhammer DH. Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1093-6.
 88. Guzowski JF, Lyford GL, Stevenson GD, Houston FP, McGaugh JL, Worley PF, et al. Inhibition of activity-dependent arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. *J Neurosci* 2000;20:3993-4001.
 89. Popescu AT, Saghyan AA, Pare D. NMDA-dependent facilitation of corticostriatal plasticity by the amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:341-6.
 90. Roesler R, Roozental B, McGaugh JL. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of 8-Br-cAMP infused into the entorhinal cortex of rats after training. *Eur J Neurosci* 2002;15:905-10.
 91. Miranda MI, McGaugh JL. Enhancement of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion memory with insular cortex infusions of 8-Br-cAMP involvement of the basolateral amygdala. *Learn Mem* 2004;11:312-7.
 92. Malin EL, Ibrahim DY, Tu JW, McGaugh JL. Involvement of the rostral anterior cingulate cortex in consolidation of inhibitory avoidance memory: interaction with the basolateral amygdala. *Neurobiol Learn Mem* 2007;87:295-302.
 93. Laviolette SR, Grace AA. Cannabinoids potentiate emotional learning plasticity in neurons of the medial prefrontal cortex through basolateral amygdala inputs. *J Neurosci* 2006; 26:6458-68.
 94. Roozental B, Griffith QK, Branday J, de Quervain DJ, McGaugh JL. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 1328-33.
 95. Roozental B, Hahn EL, Nathan SV, de Quervain DJ, McGaugh JL. Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdala. *J Neurosci* 2004;24:8161-9.
 96. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2626-31.
 97. Smith AP, Henson RN, Rugg MD, Dolan RJ. Modulation of retrieval processing reflects accuracy of emotional source memory. *Learn Mem* 2005;12:472-9.
 98. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 2004;42:855-63.
 99. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci* 2004;7:278-85.
 100. Pavlov IP. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Londres: Oxford University Press, 1927.
 101. Kapp BS, Frysinger RC, Gallagher M, Haselton JR. Amygdala central nucleus lesions: effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiol Behav* 1979;23:1109-17.
 102. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992;106:274-85.
 103. Romanski LM, Clugnet MC, Bordi F, LeDoux JE. Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behav Neurosci* 1993;104:444-50.
 104. Pape HC, Narayanan RT, Smid J, Stork O, Seidenbecher T. Theta activity in neurons and networks of the amygdala related to long-term fear memory. *Hippocampus* 2005;15:874-880.
 105. Donley MP, Schulkin J, Rosen JB. Glucocorticoid receptor antagonism in the basolateral amygdala and ventral hippocampus interferes with long-term memory of contextual fear. *Behav Brain Res* 2005;164:197-205.
 106. Roozental B, McGaugh JL. Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol Learn Mem* 1997;67:176-9.
 107. Cordero MI, Merino JJ, Sandi C. Correlational relationship between shock intensity and corticosterone secretion on the establishment and subsequent expression of contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1998;112:885-91.
 108. Peper M, Karcher S, Wohlfarth R, Reinshagen G, LeDoux JE. Aversive learning in patients with unilateral lesions of the amygdala and hippocampus. *Biol Psychol* 2001;58:1-23.
 109. Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R. Anteromedial temporal lobe damage blocks startle modulation by fear and disgust. *Behav Neurosci* 2004;118:429-37.
 110. LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD, Phelps EA. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in

- humans. *J Neurosci* 1995;15:6846-55.
111. Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 1995;269:1115-8.
112. Hyman SE. A new image for fear and emotion. *Nature* 1998;393:417-8.
113. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998;18:411-8.
114. Buchel C, Dolan RJ, Armony JL, Friston KJ. Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1999;19:10869-76.
115. Cheng DT, Knight DC, Smith CN, Stein EA, Helmstetter FJ. Functional MRI of human amygdala activity during Pavlovian fear conditioning: stimulus processing versus response expression. *Behav Neurosci* 2003;117:3-10.
116. Knight DC, Cheng DT, Smith CN, Stein EA, Helmstetter FJ. Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning. *J Neurosci* 2004;24:218-28.
117. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 1998;393:467-70.
118. Corcoran KA, Maren S. Factors regulating the effects of hippocampal inactivation on renewal of conditional fear after extinction. *Learn Mem* 2004;11:598-603.
119. LaBar KS, Phelps EA. Reinstatement of conditioned fear in humans is context-dependent and impaired in amnesia. *Behav Neurosci* 2005;119:677-86.
120. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155-84.
121. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed trial fMRI study. *Neuron* 1998;20:937-45.
122. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004;43:897-905.
123. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:1-28.