
CREAR RECUERDOS PERDURABLES: ACORDARSE DE LO SIGNIFICATIVO

JAMES L. MCGAUGH

ABSTRACT. Although forgetting is the common fate of most of our experiences, much evidence indicates that emotional arousal enhances the storage of memories, thus serving to create, selectively, lasting memories of our more important experiences. The neurobiological systems mediating emotional arousal and memory are very closely linked. The adrenal stress hormones epinephrine and corticosterone released by emotional arousal regulate the consolidation of long-term memory. The amygdala plays a critical role in mediating these stress hormone influences. The release of norepinephrine in the amygdala and the activation of noradrenergic receptors are essential for stress hormone-induced memory enhancement. The findings of both animal and human studies provide compelling evidence that stress-induced activation of the amygdala and its interactions with other brain regions involved in processing memory play a critical role in ensuring that emotionally significant experiences are well-remembered. Recent research has determined that some human subjects have highly superior autobiographic memory of their daily experiences and that there are structural differences in the brains of these subjects compared with the brains of subjects who do not have such memory. Understanding of neurobiological bases of such exceptional memory may provide additional insights into the processes underlying the selectivity of memory.

Nuestros cerebros, extraordinarios como son, no pueden
comenzar a contener y a dar el mismo peso a cada uno
de nuestros momentos vividos.
J. Gloré

La habilidad para aprender y para recordar es esencial para nuestra supervivencia. Recordar lo que ocurrió nos permite predecir qué es lo que probablemente pasará y, por consiguiente, alterar nuestro comportamiento. Como notara Bernecker (2010), "recordar es un proceso cognitivo fundamental que atiende virtualmente a todas las demás funciones cognitivas... Ya que sin memoria no se puede pensar, algunos filósofos llegan a asegurar que la memoria es indicador de lo humano" (Bernecker 2010, p. 1). Esta última aseveración es, por supuesto, inexacta, porque casi todos los animales, sino es que todos, muestran memoria de sus experiencias. Sin embargo, a los muchos momentos de sus vidas y de las nuestras no se les da el mismo peso en la memoria: no recordamos igual de bien todas

Department of Neurobiology and Behavior, Center for the Neurobiology of Learning and Memory, University of California, Irvine, CA 92697-3800. / jlmcgaug@uci.edu / JLM escribió el artículo.

Ludus Vitalis, vol. XXI, num. 40, 2013, pp. 199-220.

nuestras experiencias. Tal como William James (1890) señaló, “de algunas experiencias no sobrevive ningún recuerdo de la instancia de su pasaje... Otras pueden recordarse mientras dura la vida. ¿Cómo podemos explicar las diferencias” (James 1890, p. 643). Hay varias explicaciones posibles. Por supuesto, que a las experiencias a las que ponemos atención son las que posiblemente recordemos. Algunas nuevas experiencias se vuelven recuerdos, porque encajan bien y pueden procesarse de inmediato e integrarse con las memorias existentes (Craik 1972). Además, a partir de los estudios pioneros de Ebbinghaus (Ebbinghaus 1885), sabemos que los recuerdos se fortalecen por repetición o por recuperación.

EXCITACIÓN EMOCIONAL Y RECUERDO

Existe una vasta evidencia de que las experiencias que son emocionalmente excitantes se recuerdan bien (Brown y Kulik 1977; Conway 1995; McGaugh 2003; Reisberg y Hertel 2003). Experiencias de sucesos poco placenteros como un accidente automovilístico, un robo o el saber de la muerte de un ser querido se recuerdan mejor que aquellas experiencias de la rutina diaria (Conway 1995; Stratton 1919; Pillemer 1984; Bohannon 1988; Christianson 1992; Conway, et al. 1994; Neisser, et al. 1996; Schmolck, Buffalo y Squire 2000; Sharot, Martorella, Delgado y Phelps 2007). Los recuerdos de los sucesos placenteros, tales como cumpleaños, días festivos y bodas, también son bien conservados. Los recuerdos de los individuos que estuvieron en el terremoto de 1989 en San Francisco tienen mejores recuerdos del evento meses después comparados con los individuos en Atlanta, Georgia (Neisser, et al. 1996). Tres años después del ataque terrorista del 11 de septiembre de 2001, los individuos que estaban en el centro de Manhattan en el momento del ataque tienen recuerdos más detallados del ataque comparados con los individuos que estaban en *Midtown* Manhattan, a varias millas del ataque (Sharot, Martorella, Delgado y Phelps 2007).

MODULACIÓN DE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA

Estos hallazgos claramente apoyan la aseveración de Bacon, de que “la memoria se ayuda de cualquier cosa que hace que una impresión sobre una pasión poderosa, que inspira miedo, por ejemplo o asombro vergüenza o júbilo” (Bacon 2000). Sin embargo, tal evidencia proporciona sólo el comienzo de una respuesta a la perplejidad de William James sobre por qué algunos recuerdos son duraderos. Una respuesta más amplia requiere la comprensión de los efectos de la excitación emocional que regulan la solidez de los recuerdos.

Los recuerdos no se crean al mismo tiempo que la experiencia. Existe evidencia considerable que apoya la hipótesis de Mueller y Pilzecker

(1900) de que las experiencias inician procesos neuronales que preservan e inducen, a lo largo del tiempo, la consolidación de la memoria. Posteriormente, Hebb (Hebb 1949) propuso la hipótesis de la huella dual (*dual-trace*) para la formación de la memoria. De acuerdo con esta hipótesis, los recuerdos se basan inicialmente en la reverberación de circuitos neuronales, y la memoria a largo plazo resulta de cambios sinápticos inducidos por la reverberación neuronal. De este modo, para ambas hipótesis, la de la consolidación de la memoria y la de la huella dual, los recuerdos se forman después de la experiencia.

El proceso de consolidación de la memoria dependiente del tiempo (*time-dependent process*), por lo tanto, posibilita condiciones que ocurren después del aprendizaje (i.e., durante la consolidación de la memoria) para regular la solidez del recuerdo. Los estudios sobre los efectos de shocks electroconvulsivos (Duncan 1949) fueron los primeros que proveyeron evidencia experimental que apoyaba la hipótesis de consolidación. La memoria de las ratas se trastornó cuando los tratamientos con shocks electroconvulsivos se les administraron inmediatamente después de su entrenamiento. Estos hallazgos se replicaron y extendieron ampliamente en la investigación experimental con ratas y ratones, donde se usaron muchas clases de tratamiento que interrumpían el funcionamiento cerebral (McGaugh y Herz 1972; McGaugh 2000). El descubrimiento común fue que el tratamiento afectaba la memoria cuando se administraba poco después del entrenamiento y que era menos efectivo cuando se administraba varias horas, o más, después del entrenamiento. Los primeros hallazgos de amnesia retrógrada inducida por interrupción del funcionamiento del cerebral después del aprendizaje sugirieron la posibilidad de que una leve estimulación del cerebro muy poco después de una experiencia podría ampliar la memoria. Los descubrimientos de muchos estudios posteriores sobre el hecho de que la memoria se amplía a partir de la administración de dosis bajas de estimulantes del SNC en ratas y ratones poco después del entrenamiento, pero sin dilación, proporcionó un sólido respaldo a esta inferencia (McGaugh 1966; Breen y McGaugh 1961; McGaugh y Petrino-vich 1965; Krivanek J y McGaugh 1968; McGaugh 1968; McGaugh 1963; McGaugh y Roozendaal 2009). Más importante aún fue que resultados comparables se obtuvieron en estudios con sujetos humanos (Soetens, D'Hooge y Huetting 1993).

MODULACIÓN ENDÓGENA DE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA

Los hallazgos experimentales de amnesia retrógrada inducida y de ampliación de memoria también sugieren una hipótesis que podría dar una respuesta a la pregunta de por qué, como Francis Bacon afirmara, la

memoria es asistida por la pasión. La excitación emocional induce la liberación de las hormonas adrenales del estrés epinefrina y cortisol (en ratas, corticosterona). Así, los niveles de estas hormonas activadas por experiencias excitantes en el entrenamiento incrementan mientras los recuerdos van sometiéndose a consolidación. Gerard (1961) notó que “mientras la epinefrina se libera en experiencias emocionales vívidas, tal intensa aventura debiera ser sumamente memorable” (Gerard 1961, p. 30). Mucha de la evidencia posterior apoya esta propuesta. Como se encontró con drogas estimulantes, la administración postentrenamiento de epinefrina así como de corticosterona amplía la memoria para muchos tipos de experiencias de entrenamiento (Micheau, Destrade y Soumireu-Mourat 1984; Sandi y Rose 1994; Zorawski y Killcross 2002; Roozendaal, et al. 2006a; Berlau y McGaugh 2006). Más aún, los adrenoceptores antagonistas (i.e., propranolol) y los receptores glucocorticoides antagonistas bloquean los efectos de la excitación emocional y las hormonas adrenales del estrés en la consolidación de la memoria (Gold y Van Buskirk 1975; Gold y McGaugh 1977; McGaugh 1983; McGaugh y Gold 1989; Roozendaal (2000) 1999; Roozendaal y McGaugh 2011; Krugers, Zhou, Joels y Kindt 2011; Parfitt, Barbosa, Campos, Koth y Barros 2012). Aunque la mayoría de los experimentos que investigan la influencia de las hormonas del estrés han usado recuerdos de entrenamientos estresantes, tales como estrés inducido por leves descargas eléctricas en las patas, la administración postentrenamiento de hormonas del estrés amplía la memoria para muchos tipos de experiencias menos estresantes, incluidos los recuerdos de recompensas (Dornelles, et al. 2007).

ACTIVACIÓN DE LA AMÍGDALA Y MODULACIÓN DE LA MEMORIA

De este modo, la evidencia experimental proporciona apoyo firme a la hipótesis de que las hormonas adrenales del estrés amplían la consolidación de la memoria de experiencia que inducen su liberación. Los hallazgos también proporcionan un paso inicial para ofrecer una respuesta a la pregunta de William James de por qué algunas memorias perduran. Un siguiente paso esencial requiere de la comprensión de cómo las hormonas adrenales del estrés actúan para influenciar los procesos cerebrales involucrados en la consolidación de la memoria. Cuando se libera en la sangre, la epinefrina apenas pasa al cerebro, si es que pasa (Arai, Watanabe, Nagaro y Matsuo 1981). Evidencia considerable indica que las influencias de la epinefrina en el funcionamiento del cerebro se median por la activación de adrenoceptores localizados en el nervio vago ascendente que se proyecta a los núcleos del tronco encefálico (hacia el *locus coeruleus* a través del núcleo del tracto solitario) responsable de la activación noradrenérgica de otras regiones del cerebro (Miyashita T, Williams 2006; McIntyre,

McGaugh y Williams 2012). Más todavía, estimulación eléctrica directa en el vago ascendente después del entrenamiento amplía la memoria en sujetos tanto en humanos como en ratas (Clark, et al. 1998; Clark, Naritoku, Smith, Browning y Jensen 1999; Clayton y Williams 2000; Hassert, Miyashita y Williams 2004). El cortisol pasa libremente al cerebro, donde puede activar receptores glucocorticoides a lo largo del éste.

Muchos hallazgos sugirieron a la amígdala, una colección de núcleos localizados en el lóbulo temporal medial, como una posible región crítica involucrada en la mediación de las influencias de las hormonas del estrés en la consolidación de la memoria. Descubrimientos de varios estudios, tanto recientes como pasados (Bergado, Rojas, Capdevila, González y Almaguer-Melian 2006; Bass, Partain y Manns 2012) indicaron que, en las ratas, la memoria se amplía con una estimulación eléctrica de baja intensidad de la amígdala después del entrenamiento. Otros hallazgos iniciales indicaron que, en ratas, los β -adrenoreceptores antagonistas perfundidos en la amígdala después del entrenamiento dañaron la consolidación de la memoria y que las perfusiones de norepinefrina bloquearon la deficiencia (Kesner y Ellis 1983; Gallagher, Kapp, Pascoe y Rapp 1981). Otros estudios reportaron que cuando se administra epinefrina sistemáticamente se induce la liberación de norepinefrina en el cerebro (Gold y van Buskirk 1978) y que la ampliación de la consolidación de la memoria por epinefrina se bloquea por perfusiones intramigdalares de propranolol (Liang, Juler y McGaugh 1986). Ahora existe evidencia sustancial de la norepinefrina u otros agonistas noradrenérgicos administrados en la amígdala (BLA) después del entrenamiento amplían la memoria de muchos tipos de experiencias del entrenamiento. Perfusiones intramigdalares postentrenamiento de β -adrenoreceptores antagonistas dañaron la memoria y bloquearon los efectos de ampliación de memoria de corticosterona y de epinefrina al administrarse sistemáticamente (Liang, Juler y McGaugh 1986; Quirarte, Roozendaal y McGaugh 1997; Roozendaal, Quirarte y McGaugh 2002; Roozendaal, Okuda, Van der Zee y McGaugh 2006). Tales hallazgos indican firmemente que la ampliación de la consolidación de memoria inducida por glucocorticoides requiere activación noradrenérgica de la amígdala. La activación noradrenérgica inducida por excitación emocional parece habilitar la modulación de la consolidación de la memoria glucocorticoides (Okuda, Roozendaal y McGaugh 2004).

La vasta evidencia de que las perfusiones de noradrenérgicos agonistas y antagonistas en la amígdala después del entrenamiento influyen la memoria, sugiere que las experiencias de entrenamiento que son emocionalmente excitantes deben aumentar la liberación de la norepinefrina en la amígdala. Los hallazgos de experimentos, donde se usa microdiálisis y HPLC para evaluar la liberación de norepinefrina dan gran apoyo para esta implicación. El entrenamiento con electroshocks en las patas eleva la

liberación de norepinefrina en la amígdala (Galvez, Mesches y McGaugh 1996; Mc Intyre, Hatfield y McGaugh 2002), y las ratas que tienen mayores elevaciones en la liberación muestran, consecuentemente, mejor retención (Mc Intyre, Hatfield y McGaugh 2002). Además, varias drogas que aumentan la consolidación de la memoria, incluso GABAérgico y opioides peptidérgicos antagonistas aumentan la liberación de norepinefrina en la amígdala (Quirarte, Roozendaal y McGaugh 1997; Hatfield, Spanis y McGaugh 1999).

INFLUENCIA DE LA AMÍGDALA EN OTROS SISTEMAS DEL CEREBRO

Décadas antes de que se iniciara la investigación del vínculo de la amígdala en la consolidación de la memoria mencionada arriba, Gerard (1961) señaló que, "dado que la amígdala actúa directamente en las neuronas corticales para alterar su responsividad a impulsos discretos que alcanzan la corteza, estos núcleos profundos modifican fácilmente el alivio y completud de la fijación de la experiencia" (Gerard 1961, p. 30) La amígdala está interconectada densamente con otras regiones del cerebro, incluso con la corteza, la cual, como se sabe, está vinculada con el procesamiento de diferentes aspectos de la memoria. Asimismo, ahora hay evidencia considerable que apoya la profética insinuación de Gerard (1961) de que la amígdala influencia la consolidación de la memoria a través de proyecciones a otras regiones del cerebro (McGaugh 2000; McGaugh 2004; McGaugh 2002; Stefanik, et al. 2013; Paré, Collins y Pelletier 2002; Pelletier, Likhtik, Filali y Paré 2005; Popescu, Popa y Paré 2009). Sin embargo, las interacciones no se restringen a la corteza.

Los hallazgos de muchos estudios que usan ratas indican que el hipocampo está involucrado en el aprendizaje espacial (O'Keefe, Dostrovsky 1971; Eichenbaum, Stewart y Morris 1990), mientras que núcleo caudado está vinculado con el aprendizaje de señales asociadas con respuestas (Packard y White 1991; Packard y McGaugh 1996; Packard y Goodman 2012). Packard, et al. (Packard, Cahill y McGaugh 1994) encontró que la activación postentrenamiento de la amígdala (usando microperfusiones de D-anfetamina) amplió la memoria tanto para el aprendizaje de lugares como para el aprendizaje de respuestas orientadas en un laberinto de agua (Packard, Cahill y McGaugh 1994). En contraste, las perfusiones al hipocampo ampliaron selectivamente la memoria espacial, y las perfusiones al caudato ampliaron selectivamente la memoria de respuestas orientadas. Perfusiones de drogas intra-BLA, postentrenamiento, ampliaron la memoria de las ratas sobre un contexto así como la memoria de un breve electroshock las patas después de recibido en ese contexto (Malin y McGaugh 2006). También, y muy importante, Mc Intyre, et al. encontraron que, en ratas, la activación noradrenérgica del BLA que amplía la consolidación de

la memoria aumentó la expresión de la proteína de actividad regulada del citoesqueleto (Arc). Más aún, inactivación del BLA postentrenamiento afecta la consolidación de la memoria (Guzowski, et al. 2000). Además, la estimulación eléctrica del BLA amplía el desarrollo de la plasticidad del hipocampo como se evaluó a través de la indicación la potenciación a largo plazo (Ikegaya, Saito y Abe K 1995; Akirav y Richter-Levin 1999).

Como notara Gerard (1961), la amígdala también se proyecta hacia la corteza. La estimulación eléctrica del BLA activa la corteza, lo cual es indicado por la desincronización EEG (Dringenberg y Vanderwolf 1996; Dringenberg, Saber y Cahill 2001), y aumenta la potenciación a largo plazo (Dringenberg, Kuo y Tomaszek 2004). Asimismo, la estimulación eléctrica de la amígdala aumenta el desarrollo de la plasticidad de la corteza auditiva (Chavez, McGaugh y Weinberger 2012). Está bien establecido que el emparejamiento de un estímulo tonal con un estímulo de refuerzo (i.e., electroshocks en las patas) altera la representación del tono en la corteza auditiva (Weinberger 2004; Weinberger 2007). Los campos receptivos de frecuencia cambian de la frecuencia del estímulo tonal, induciendo una representación elevada de sonidos significativos. Emparejamiento de un tono con estimulación BLA, que no es ni recompensada ni castigada, induce un cambio de la curva de afinación auditiva hacia el tono de la frecuencia del tono condicionante. Además, la curva de afinación continúa cambiando a la frecuencia del tono condicionantes por un periodo de 45 minutos después del entrenamiento (Chavez, McGaugh y Weinberger 2009). De manera importante, los cambios de aprendizaje inducidos en la respuesta de la corteza cerebral se mantienen por varias semanas (Chavez, McGaugh y Weinberger 2013).

EXCITACIÓN EMOCIONAL, HORMONAS ADRENALES DEL ESTRÉS Y MEMORIA HUMANA

Los hallazgos en los estudios sobre la influencia de la excitación en la memoria humana son consistentes con los descubrimientos de estudios que usan sujetos animales: la excitación emocional durante o después del aprendizaje amplía la memoria a largo plazo, y la modulación involucra epinefrina y cortisol. Sin embargo, las experiencias no tiene que ser intensamente emocionales para influenciar la solidez del recuerdo. Muchos estudios han reportado que los sujetos a quienes se les presentaron fotografías o palabras juzgaron que eran sólo levemente emotivas sin importar un efecto negativo o positivo, por lo que tienen recuerdos más sólidos de esos estímulos que de los de las fotografías o las palabras juzgadas como no emotivas (Anderson, Yamaguchi, Grabski y Lacka 2006; Liu, Graham y Zorawski 2008; Henckens, Hermans, Pu, Joël y Fernández 2009; Nielson y Lorber 2009; Kensinger, Addis y Atapattu 2011). La visualización de

fotografías emocionalmente excitantes también amplía la memoria de una habilidad cognitiva (Steidl, Razik y Anderson 2011).

En apoyo al punto de vista de que la excitación emocional modula la consolidación de memoria, varias investigaciones han reportado que la inducción de la excitación después de que los sujetos aprenden algún material, amplía la memoria probada después de un intervalo de retención de un día o más (Anderson, Yamaguchi, Grabski y Lacka 2006; Liu, Graham y Zorawski 2008; Nielson y Lorber 2009; Nielson y Powless 2007; Nielson, Radtke y Jensen 1996). En un estudio, los sujetos aprendieron una lista de palabras y luego vieron un breve video emocionalmente excitante, agradable (una comedia) o desagradable (una cirugía), inmediatamente después o con un retraso de 45 minutos. Cuando lo vieron dentro de los primeros 30 minutos, aumentaron la memoria, puesta a prueba una semana después (Nielson y Powless 2007). El efecto de la excitación postaprendizaje no se restringe a los experimentos de laboratorio. Estudiantes universitarios que observaron el video excitante después de una conferencia comparados con estudiantes que no lo vieron se desempeñaron significativamente mejor en un examen parcial dos semanas después (Nielson y Arentsen 2012).

También hay un gran cúmulo de evidencia de que las influencias excitantes en la consolidación de la memoria involucran tanto epinefrina como cortisol. La administración del adrenergico antagonista propranolol antes de la visualización de una serie de fotografías acompañadas de una historia emocionalmente excitante bloquearon los efectos de la excitación emocional en la memoria evaluada una semana después (Cahill L, Prins, Weber y McGaugh 1994). La administración de epinefrina y cortisol, inmediatamente después de la presentación de fotografías emocionalmente excitantes aumenta la memoria de éstas en los sujetos (Cahill y Alkire 2003; Cahill, Gorski y Le 2003). Por su parte, Hupbach y Fieman (Hupbach y Fieman 2012) reportaron que la excitación inducida por exposición al estrés vasopresor por frío después de las pruebas de recuperación de memoria aumentaron el cortisol salivario y ampliaron la memoria cuando la prueba se realizaba varios días después.

En otros estudios se reporta evidencia de que la activación adrenergica influencia selectivamente la memoria por estimulación emocional (Maqueu, Joobert, Beaulieu y Lupien 2004). El estrés vasopresor por frío inducido después de escuchar palabras emotivas y neutras amplía selectivamente el recuerdo de las palabras emotivas en una prueba en el siguiente día. Segal y Cahill (Segal y Cahill 2009) también encontraron niveles de α -amylasa, un biomarcador de actividad noradrenérgica, evaluada inmediatamente del estrés vasopresor por frío se correlacionó altamente con el desempeño de la memoria subsecuente (Smeets, Otgaar, Candel y Wolf 2008). De forma adicional, Segal y Cahill (2009) encontraron que los niveles

de α -amilasa evaluados poco después de que los sujetos vieron una serie de fotografías emotivas y neutrales se correlacionaron significativamente y selectivamente con el recuerdo de las fotografías emotivas en una prueba de retención de una semana (Segal y Cahill 2009). La α -amilasa salivaria medida después de la exposición a fotografías emocionalmente excitantes también se correlacionó altamente con los recuerdos subsecuentes valorados después de una discriminación exitosa de fotografías hecha de otras fotografías similares (i.e., separación de patrones) (Segal, Stark, Kattan, Stark y Yassa 2012). Tal discriminación es conocida por involucrar el hipocampo (Yassa y Stark 2011).

Hallazgos en estudios con humanos proporcionan evidencia adicional de que la influencia de la excitación emocional en la memoria involucra la activación de la amígdala. En un estudio inicial, donde se usaron imágenes por TEP, Cahill, et al. (1996) encontraron que la activación de la amígdala inducida por la observación de películas emocionalmente excitantes se correlacionaba fuertemente con recuerdos de las películas evaluadas tres semanas después. Estudios posteriores que usaron imágenes TEP reportaron hallazgos similares (Hamann, Ely, Grafton y Kilts 1999; Hamann, Ely, Hoffman y Kilts 2002). Además, investigaciones donde se utilizaron imágenes por fMRI encontraron que la relación entre la actividad de la amígdala durante el aprendizaje y el recuerdo subsecuente variaron de manera directa por la intensidad de la excitación emocional y que el balance —positivo o negativo— no es crítico (Canli, Zhao, Gabrieli y Cahill 2000; Canli, Desmond, Zhao y Gabrieli 2002; Kensinger y Corkin 2004). Las investigaciones con imagenología también han suministrado evidencia acorde con la obtenida en estudios con animales, de que la excitación emocional que influencia la consolidación de la memoria de largo plazo involucra interacciones de la amígdala con otras regiones cerebrales durante el aprendizaje, incluido el hipocampo (Kilpatrick y Cahill 2003; Dolcos; LaBar y Cabeza 2004; LaBar y Cabeza 2006; Kensinger, Krendl y Corkin 2006; Ritchey, Dolcos y Cabeza 2008; Ritchey, LaBar y Cabeza 2011; Schwarze, Bingel y Sommer 2012). Los hallazgos en investigaciones de imagenología, donde se usa fMRI proveen evidencia adicional de que las influencias de la excitación emocional en la memoria involucran la activación noradrenérgica de la amígdala. El propranolol bloquea la activación de la amígdala inducida por estímulos emocionalmente excitantes así como el recuerdo subsecuente de los estímulos (van Stegeren, et al. 2005; van Stegeren, Rohlede, Everaerd y Wolf 2006; van Stegeren, et al. 2007; Strange y Dolan 2004). Además, la administración de la droga adrenérgica yohimbina o hidrocortisona amplía la activación de la amígdala y del hipocampo así como la memoria evaluada una semana después (van Stegeren, Roozendaal, Kindt, Wolf y Joëls 2010).

Los hallazgos de varios estudios sugieren que la activación intensa o excesiva de este sistema noradrenérgico puede contribuir al desarrollo del trastorno de estrés postraumático (TEPT) (Pitman RK 2006). Propranolol administrado a pacientes traumatizados después de varias horas de la experiencia traumática expresaron menos signos psicológicos de TEPT cuando se examinaron (Pitman, et al. 2002; Vaiva G, et al. 2003). Además, un estudio de incidencia de TEPT en personal militar herido reportó que a los pacientes a quienes se les dio morfina después de horas de después de la lesión expresaron menos signos de TEPT cuando se les examinó meses después de la experiencia (Holbrook, Galarneau, Dye, Quinn y Dougherty 2010). Debido a que los opiáceos inhiben la liberación de norepinefrina (McGaugh, Introini-Collison y Nagahara 1988) una reducción de morfina inducida en la activación de los noradrenérgicos muy pronto después del trauma pudieron haber atenuado el desarrollo del TEPT.

LA EXCEPCIONAL MEMORIA HUMANA

Los hallazgos resumidos arriba proporcionan el comienzo de la comprensión de por qué, como William James se preguntaba, algunos recuerdos sobreviven. Más aún, sugirió que el que la mayoría de los recuerdos son fugaces es un hecho adaptativo. De manera usual, no hay necesidad de recordar cada detalle de nuestras experiencias diarias. Como W. James comentó, "la selección es la mismísima quilla sobre la que se construye nuestro barco mental. Si recordáramos todo deberíamos estar, en la mayoría de las ocasiones, tan enfermos como si no recordáramos en absoluto" (James 1890, p. 680). El personaje ficticio de una historia corta de Borges (1944), "Funes el memorioso" ilustra la observación de James. Después de que fuera arrojado por un caballo, Funes expresó una habilidad extraordinariamente para aprender y recordar. "Recordaba no sólo cada hoja de cada árbol de cada bosque, sino también cada una de las veces que la había percibido". También, afirmaba "tener más recuerdos que los que toda la humanidad hubiera tenido". Admitió, como James anticipó, que su memoria era como un montón de basura. Borges, de este modo, acuerda con William James en acentuar la importancia de olvidar.

Luria (1968) documentó el ahora bien conocido caso de sujeto a quien refirió como S, y que tenía un gran habilidad extraordinaria para recordar, parecida a la de Funes. Luria concluyó que la capacidad de memorística de S y su durabilidad eran ilimitadas. También se preguntó "cómo es que llegó a tener esta capacidad para tener rastros indelebles de memoria" (Luria 1968, p. 61). Aunque después se halló que otro individuo poseía una habilidad comparable (Hunt y Love 1972), la pregunta de Luria permanece sin contestar. También debe notarse que la memoria fenomenal de S parecía serle de poca ayuda en su vida diaria.

Un porcentaje pequeño de individuos autistas son capaces de tener una habilidad de memoria excepcional aunque restringida. El cálculo calendario es una de las habilidades que se reporta de manera más común. Algunos individuos altruistas pueden muy bien establecer el día de la semana de cualquier fecha específica sobre un rango de siglos, a pesar de una inhabilidad para recordar cómo hacer una suma o una resta (Hurst y Mulhall 1988; Heavey, Pring y Hermelin 1999). Tal habilidad compleja basada en la memoria, como la habilidad del sujeto S, continúa sin explicarse.

La investigación reciente ha identificado algunos sujetos humanos que tienen una extraordinaria habilidad para recordar y la referencia a ellos es la de memoria autobiográfica altamente superior, por sus siglas en inglés, HSAM (*highly superior autobiographical memory*) (Parker, Cahill y McGaugh 2006; LePort, et al. 2012). El primer sujeto que se identificó por tener este tipo de memoria (originalmente referido como AJ y ahora conocida como Jill Price) escribió: “tengo treinta y cuatro y... tengo esta increíble habilidad de recordar mi pasado... puedo tomar una fecha entre 1974 y decirte en qué día cae, qué estaba haciendo en ese día y si algo de gran importancia ocurrió en él, puedo describir eso a ustedes también” (Parker, Cahill y McGaugh 2006). Exámenes extensivos confirmaron sus afirmaciones. Era notablemente precisa al recordar las experiencias de la mayoría de los días de su vida, empezando a los once. Sus muchas entradas de diario confirmaron sus recuerdos de los eventos que ocurrieron en días específicos. Su memoria de eventos públicos significativos es por igual notable. También es importante que ella no hace cálculos calendárico: a diferencia de los autistas *savant*, ella no puede proporcionar rápidamente el día de fechas en las que era muy joven ni fechas en el futuro. Después de la publicación del trabajo de Parker (2006), se examinaron docenas de sujetos que afirmaban tener gran memoria autobiográfica, de donde aparecieron numerosos individuos que sobrepasaban los controles de coincidencia de edad y sexo que recordaban los días y las fechas de eventos públicos y personales, así como detalles de cada evento (LePort, et al. 2012). Todas las respuestas se verificaron revisando registros personales y públicos disponibles, en contraste y tal vez sorprendentemente, los sujetos con HSAM no se distinguieron, de manera general, por aprender y recordar información como la que se evalúa con pruebas de laboratorio (e.g., aprender pares de palabras y series de dígitos). Su habilidad de memoria excepcional parece restringirse a experiencias de la vida diaria, como se reflejó en los recuerdos episódicos. Sus memorias no es como las del personaje Funes el memorioso, o como las del sujeto S de Luria, o como la de los *savants*. Tampoco son como las de los expertos en memoria, quienes han aprendido trucos específicos que los habilita para aprender información de tipo específico (Kapur, Ellison, Smith, McLellan y Burrows 1992). Los escaneos

de fMRI revelan que los sujetos con HSAM difieren de aquellas regiones de los controles. Muchas regiones cerebrales difirieron en tamaño y forma (e.g., putamen y caudado) así como la coherencia en los tractos de fibra (e.g., fascículo uncinado) como se evaluó con el tensor de difusión de imágenes. Estos resultados son, por supuesto, correlacionales y no proporcionan evidencia crucial de que estas diferencias anatómicas son las bases de lo que contribuyen de algún modo con el HSAM. Sin embargo, vale la pena hacer notar que varias de las regiones del cerebro que se encontraron como estructuralmente diferentes con la HSAM y los sujetos de control estuvieron implicadas en estudios previos de memoria autobiográfica (Kapur, Ellison, Smith, McLellan y Burrows 1992; Levine, et al. 1998; Steinworth S, Corkin y Halgren 2006).

MEMORIA INUSUAL: FUGAZ Y PERDURABLE

Los estudios sobre la memoria inusual han influenciado de manera significativa la investigación sobre la memoria, así como de nuestro sistema neuronal que subyace a la memoria. Los hallazgos cruciales de Ribot (1882), de que las lesiones afectan los recuerdos recientes, mientras salva los viejos, fueron los primeros en revelar que los recuerdos perdurables se consolidan lentamente a lo largo del tiempo. Los resultados de estudios seminales del paciente HM (Scoville y Milner 1957; Milner 1972) forzaron la innovadora conclusión de que formas de memoria están habilitadas por sistemas cerebrales diferentes (Packard y Goodman 2012; Mishkin, Malamut, Bachevalier 1984; White y McDonald 2002), y de esta manera, alteraron significativamente la investigación sobre el estudio de los sistemas cerebrales y la memoria. El novedoso hallazgo de que algunos sujetos humanos crean recuerdos sumamente perdurables de episodios de sus experiencias diarias, así como recuerdos significativos de eventos públicos, podrían guiar descubrimientos que proporcionen una nueva comprensión de cómo nuestros cerebros retienen y recuperan recuerdos.

Los estudios, por ahora, no han investigado si la gran memoria de los sujetos con HSAM involucra activación de experiencia inducida de hormonas del estrés y activación de la amígdala. Podría ser que los sistemas moduladores de los sujetos con HSAM son activados extremadamente por la experiencia o son más sensibles a las experiencias moderadamente excitantes. Sin embargo, los sujetos con HSAM no recuerdan los detalles precisos de sus experiencias. Como el resto de nosotros, recuerdan mejor los eventos más significativos de la vida diaria. Sus recuerdos no son como las de Funes el memorioso. Con todo, los sujetos con HSAM difieren del resto de nosotros en que pueden retener sus recuerdos episódicos por décadas.

Si el recuerdo perdurable es importante para la sobrevivencia, ¿por qué es que tan pocos individuos tienen este tipo de memoria a largo plazo? Puede ser que los sistemas de memoria de estos sujetos estén programados genéticamente para retener la información adquirida. Aunque la evidencia, hasta ahora, indica que ninguno de los sujetos con HSAM tiene parientes que tengan memoria poderosa, se necesita investigación adicional para determinar si esta habilidad puede tener una base genética.

Podríamos preguntarnos si esta habilidad podría haber sido más usual y más empleada en siglos pasados. Después de todo, las invenciones como la imprenta, las computadoras y los teléfonos celulares en los siglos recientes han hecho menos necesario para nosotros la creación de registros duraderos de nuestras experiencias. Se dice que antes de que la escritura estuviera disponible para llevar el registro de eventos importantes, tales como las bodas o la concesión de la tierra, un niño se seleccionaba para observar un evento y luego era lanzado al río para que el niño, subsecuentemente, pudiera tener un recuerdo de por vida del evento. Como se anotó arriba, para la mayoría de nosotros "nuestros cerebros, sobresalientes como son, no pueden siquiera empezar a contener y dar el mismo peso a cada uno de nuestros momentos de vida" (Glore 1987). Recordar de manera selectiva nuestras experiencias más importantes parece ser la mejor estrategia. Es lo que hacemos generalmente, gracias a las influencias moduladoras de excitación de memoria duradera.

AGRADECIMIENTOS. La investigación fue apoyada por el National Institute of Mental Health, Public Health Service grant MH12526 y el Gerald Family Trust. Traducción de Mercedes Tapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Akirav, I., Richter-Levin, G. (1999), "Biphasic modulation of hippocampal plasticity by behavioral stress and basolateral amygdala stimulation in the rat," *J Neurosci* 19(23): 10530–10535.
- Anderson, A. K., Yamaguchi, Y., Grabski, W., Lacka, D. (2006), "Emotional memories are not all created equal: Evidence for selective memory enhancement," *Learn Mem* 13(6): 711–718.
- Arai, T., Watanabe, T., Nagaro, T., Matsuo, S. (1981), "Blood-brain barrier impairment after cardiac resuscitation," *Crit Care Med* 9(6): 444–448.
- Bacon, F. (2000). *The New Organon*, eds. Jardine L, Silverthorne. M Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Bass, D. I., Partain, K. N., Manns, J. R. (2012). "Event-specific enhancement of memory via brief electrical stimulation to the basolateral complex of the amygdala in rats," *Behav Neurosci* 126(1): 204–208.
- Bergado, J. A., Rojas, Y., Capdevila, V., González, O., Almaguer-Melian, W. (2006), "Stimulation of the basolateral amygdala improves the acquisition of a motor skill," *Restor Neurol Neurosci* 24(2): 115–121.
- Berlau, D. J., McGaugh, J. L. (2006), "Enhancement of extinction memory consolidation: The role of the noradrenergic and GABAergic systems within the basolateral amygdala," *Neurobiol Learn Mem* 86(2): 123–132.
- Berneckner, S. (2010), *Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Bohannon, J. N., 3rd (1988), "Flashbulb memories for the space shuttle disaster: A tale of two theories," *Cognition* 29(2): 179–196.
- Borges, J. L. (1944), "Funes el memorioso," en A. Kerrigan, trans A. Bonner (ed.) (1962) *Ficciones*, New York: Grove Press.
- Breen, R. A., McGaugh, J. L. (1961), "Facilitation of maze learning with post-trial injections of picrotoxin," *J Comp Physiol Psychol* 54: 498–501.
- Brown, R., Kulik, J. (1977), "Flashbulb memories," *Cognition* 5(1): 73–99.
- Cahill, L., Alkire, M. T. (2003), "Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding," *Neurobiol Learn Mem* 79(2): 194–198.
- Cahill, L., et al. (1996), "Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information," *Proc Natl Acad Sci USA* 93(15): 8016–8021.
- Cahill, L., Gorski, L., Le, K. (2003), "Enhanced human memory consolidation with postlearning stress: Interaction with the degree of arousal at encoding," *Learn Mem* 10(4): 270–274.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., McGaugh, J. L. (1994), "β-adrenergic activation and memory for emotional events," *Nature* 371(6499): 702–704.
- Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., Gabrieli, J. D. (2002), "Sex differences in the neural basis of emotional memories," *Proc Natl Acad Sci USA* 99(16): 10789–10794.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J. D., Cahill, L. (2000), "Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience," *J Neurosci* 20(19): RC99.
- Chavez, C. M., McGaugh, J. L., Weinberger, N. M. (2009), "The basolateral amygdala modulates specific sensory memory representations in the cerebral cortex," *Neurobiol Learn Mem* 91(4): 382–392.

- Chavez, C. M., McGaugh, J. L., Weinberger, N. M. (2012), "Amygdala strengthening of cortical memory representations," in B. Ferry (ed.), *The Amygdala—A Discrete Multitasking Manager*. Rijeka, Croatia: In Tech.
- Chavez, C. M., McGaugh, J. L., Weinberger, N. M. (2013), "Activation of the basolateral amygdala induces long-term enhancement of specific memory representations in the cerebral cortex," *Neurobiol Learn Mem* 101: 8–18.
- Christianson, S-A. (1992), *Handbook of Emotion and Memory: Current Research and Theory*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Clark, K. B., et al. (1998), "Post-training electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat," *Neurobiol Learn Mem* 70(3): 364–373.
- Clark, K. B., Naritoku, D. K., Smith, D. C., Browning, R. A., Jensen, R. A. (1999), "Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects," *Nat Neurosci* 2(1): 94–98.
- Clayton, E. C., Williams, C. L. (2000), "Adrenergic activation of the nucleus tractus solitaries potentiates amygdala norepinephrine release and enhances retention performance in emotionally arousing and spatial memory tasks," *Behav Brain Res* 112(1-2): 151–158.
- Conway, M. A. (1995), *Flashbulb Memories*. England: Erlbaum, Brighton.
- Conway, M. A., et al. (1994), "The formation of flashbulb memories," *Mem Cognit* 22(3): 326–343.
- Craik, F. I. M., Lockhart, R. S. (1972), "Levels of processing: A framework for memory research," *J Verbal Learn and Verbal Behav* 11: 671–684.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., Cabeza, R. (2004), "Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events," *Neuron* 42(5): 855–863.
- Dornelles, A., et al. (2007), "Adrenergic enhancement of consolidation of object recognition memory," *Neurobiol Learn Mem* 88(1): 137–142.
- Dringenberg, H. C., Kuo, M. C., Tomaszek, S. (2004), "Stabilization of thalamo-cortical longterm potentiation by the amygdala: Cholinergic and transcription-dependent mechanisms," *Eur J Neurosci* 20(2): 557–565.
- Dringenberg, H. C., Saber, A. J., Cahill, L. (2001), "Enhanced frontal cortex activation in rats by convergent amygdaloid and noxious sensory signals," *Neuroreport* 12(11): 2395–2398.
- Dringenberg, H. C., Vanderwolf, C. H. (1996), "Cholinergic activation of the electrocorticogram: An amygdaloid activating system," *Exp Brain Res* 108(2): 285–296.
- Duncan, C. P. (1949), "The retroactive effect of electroshock on learning," *J Comp Physiol Psychol* 42(1): 32–44.
- Ebbinghaus, H. (1885), *Uber das Gedachtnis*. Leipzig, Germany: Drucker and Humblat.
- Eichenbaum, H., Stewart, C., Morris, R. G. M. (1990), "Hippocampal representation in place learning," *J Neurosci* 10(11): 3531–3542.
- Gallagher, M., Kapp, B. S., Pascoe, J. P., Rapp, P. R. (1981), "A neuropharmacology of amygdaloid systems which contribute to learning and memory," in Y. Ben-Ari (ed.), *The Amygdaloid Complex*. Amsterdam: Elsevier. pp 343–354.
- Galvez, R., Mesches, M. H., McGaugh, J. L. (1996), "Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock stimulation," *Neurobiol Learn Mem* 66(3): 253–257.

- Gerard, R. W. (1961), "The fixation of experience," in A. Fessard, R. W. Gerard, J. Konorski (eds.), *Brain Mechanisms and Learning*. Springfield, IL: Thomas. pp 21–35.
- Glore, J. (1987), *Personal Arts*. Costa Mesa, CA: SCR Theatre. Vol 2.
- Gold, P. E., Hankins, L., Edwards, R. M., Chester, J., McGaugh, J. L. (1975), "Memory interference and facilitation with post-trial amygdala stimulation: Effect on memory varies with footshock level," *Brain Res* 86(3): 509–513.
- Gold, P. E., McGaugh, J. L. (1977), "Hormones and memory," in L. H. Miller, C. A. Sandman, A. J. Kastin (eds.), *Neuropeptide Influences on the Brain and Behavior*. New York: Raven. pp 127–143.
- Gold, P. E., van Buskirk, R. (1978), "Post-training brain norepinephrine concentrations: Correlation with retention performance of avoidance training and with peripheral epinephrine modulation of memory processing," *Behav Biol* 23(4): 509–520.
- Gold, P. E., Van Buskirk, R. B. (1975), "Facilitation of time-dependent memory processes with post-trial epinephrine injections," *Behav Biol* 13(2): 145–153.
- Guzowski, J. F., et al. (2000), "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* 20(11): 3993–4001.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T., Kilts, C. D. (1999), "Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli," *Nat Neurosci* 2(3): 289–293.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Hoffman, J. M., Kilts, C. D. (2002), "Ecstasy and agony: Activation of the human amygdala in positive and negative emotion," *Psychol Sci* 13(2): 135–141.
- Hassert, D. L., Miyashita, T., Williams, C. L. (2004), "The effects of peripheral vagal nerve stimulation at a memory-modulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdala," *Behav Neurosci* 118(1): 79–88.
- Hatfield, T., McGaugh, J. L. (1999), "Norepinephrine infused into the basolateral amygdala post-training enhances retention in a spatial water maze task," *Neurobiol Learn Mem* 71(2): 232–239.
- Hatfield, T., Spanis, C., McGaugh, J. L. (1999), "Response of amygdalar norepinephrine to footshock and GABAergic drugs using in vivo microdialysis and HPLC," *Brain Res* 835(2): 340–345.
- Heavey, L., Pring, L., Hermelin, B. (1999), "A date to remember: The nature of memory in savant calendrical calculators," *Psychol Med* 29(1): 145–160.
- Hebb, D. O. (1949), *The Organization of Behavior*. New York: Wiley.
- Henckens, M. J. A. G., Hermans, E. J., Pu, Z., Joëls, M., Fernández, G. (2009), "Stressed memories: How acute stress affects memory formation in humans," *J Neurosci* 29(32): 10111–10119.
- Holbrook, T. L., Galarneau, M. R., Dye, J. L., Quinn, K., Dougherty, A. L. (2010), "Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder," *N Engl J Med* 362(2): 110–117.
- Huff, N. C., Wright-Hardesty, K. J., Higgins, E. A., Matus-Amat, P., Rudy, J. W. (2005), "Context pre-exposure obscures amygdala modulation of contextual-fear conditioning," *Learn Mem* 12(5): 456–460.
- Hunt, E., Love, T. (1972), "How good can memory be?" in A. W. Melton, E. Martin (eds.), *Coding Processes in Human Memory*. Washington, DC: Winston-Wiley.

- Hupbach, A., Fieman, R. (2012), "Moderate stress enhances immediate and delayed retrieval of educationally relevant material in healthy young men," *Behav Neurosci* 126(6): 819–825.
- Hurst, L. C., Mulhall, D. J. (1988), "Another calendar savant," *Br J Psychiatry* 152: 274–277.
- Ikegaya, Y., Saito, H., Abe, K. (1995), "High-frequency stimulation of the basolateral amygdala facilitates the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo," *Neurosci Res* 22(2): 203–207.
- James, W. (1890), *Principles of Psychology*. New York: Henry Holt and Company.
- Kapur, N., Ellison, D., Smith, M. P., McLellan, D. L., Burrows, E. H. (1992), "Focal retrograde amnesia following bilateral temporal lobe pathology. A neuropsychological and magnetic resonance study," *Brain* 115(Pt 1): 73–85.
- Kensinger, E. A., Addis, D. R., Atapattu, R. K. (2011), "Amygdala activity at encoding corresponds with memory vividness and with memory for select episodic details," *Neuropsychologia* 49(4): 663–673.
- Kensinger, E. A., Corkin, S. (2004), "Two routes to emotional memory: Distinct neural processes for valence and arousal," *Proc Natl Acad Sci USA* 101(9): 3310–3315.
- Kensinger, E. A., Krendl, A. C., Corkin, S. (2006), "Memories of an emotional and a nonemotional event: Effects of aging and delay interval," *Exp Aging Res* 32(1): 23–45.
- Kesner, R. P., Ellis, M. E. (1983), "Memory consolidation: Brain region and neurotransmitter specificity," *Neurosci Lett* 39(3): 295–300.
- Kilpatrick, L., Cahill, L. (2003), "Modulation of memory consolidation for olfactory learning by reversible inactivation of the basolateral amygdala," *Behav Neurosci* 117(1): 184–188.
- Krivanek, J., McGaugh, J. L. (1968), "Effects of pentylenetetrazol on memory storage in mice," *Psychopharmacology (Berl)* 12(4): 303–321.
- Krugers, H. J., Zhou, M., Joels, M., Kindt, M. (2011), "Regulation of excitatory synapses and fearful memories by stress hormones," *Front Behav Neurosci* 5(2011): 62.
- LaBar, K. S., Cabeza, R. (2006), "Cognitive neuroscience of emotional memory," *Nat Rev Neurosci* 7(1): 54–64.
- LaLumiere, R. T., Buen, T-V, McGaugh, J. L. (2003), "Post-training intra-basolateral amygdala infusions of norepinephrine enhance consolidation of memory for contextual fear conditioning," *J Neurosci* 23(17): 6754–6758.
- LePort, A. K. R., et al. (2012), "A behavioral and neuroanatomical investigation of highly superior autobiographical memory," *Neurobiol Learn Mem* 98(1): 78–92.
- Levine, B., et al. (1998), "Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia," *Brain* 121(Pt 10): 1951–1973.
- Liang, K. C., Juler, R. G., McGaugh, J. L. (1986), "Modulating effects of post-training epinephrine on memory: Involvement of the amygdala noradrenergic system," *Brain Res* 368(1): 125–133.
- Liu, D. L. J., Graham, S., Zorawski, M. (2008), "Enhanced selective memory consolidation following post-learning pleasant and aversive arousal," *Neurobiol Learn Mem* 89(1): 36–46.
- Luria, A. R. (1968), *The Mind of a Mnemonist; A Little Book about a Vast Memory*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Maheu, F. S., Joobar, R., Beaulieu, S., Lupien, S. J. (2004), "Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short- and long-

- term declarative memory for emotionally arousing material," *Behav Neurosci* 118(2): 420–428.
- Malin, E. L., McGaugh, J. L. (2006), "Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex, and basolateral amygdala in memory for context and footshock," *Proc Natl Acad Sci USA* 103(6): 1959–1963.
- McGaugh, J. L. (1966), "Time-dependent processes in memory storage," *Science* 153(3742): 1351–1358.
- McGaugh, J. L. (1968), "Drug facilitation of memory and learning," in D. H. Efron (ed.), *Psychopharmacology: A Review of Progress*, PHS Publ. No. 1836: 891–904. Washington, DC: US Government Printing Office.
- McGaugh, J. L. (1973), "Drug facilitation of learning and memory," *Annu Rev Pharmacol* 13: 229–241.
- McGaugh, J. L. (1983), "Hormonal influences on memory," *Annu Rev Psychol* 34: 297–323.
- McGaugh, J. L. (2000), "Memory—a century of consolidation," *Science* 287(5451): 248–251.
- McGaugh, J. L. (2002), "Memory consolidation and the amygdala: A systems perspective," *Trends Neurosci* 25(9): 456–461.
- McGaugh, J. L. (2003), *Memory and Emotion: The Making of Lasting Memories*. New York: Columbia University Press.
- McGaugh, J. L. (2004), "The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences," *Annu Rev Neurosci* 27: 1–28.
- McGaugh, J. L., Gold, P. E. (1976), "Modulation of memory by electrical stimulation of the brain," en M. R. Rosenzweig, E. L. Bennett (eds.), *Neural Mechanisms of Learning and Memory*. Cambridge, MA: MIT Press. pp 549–560.
- McGaugh, J. L., Gold, P. E. (1989), "Hormonal modulation of memory," in R. B. Brush, S. Levine (eds.), *Psychoendocrinology*. New York: Academic. pp 305–339.
- McGaugh, J. L., Herz, M. J. (1972), *Memory Consolidation*. San Francisco: Albion Publishing Company.
- McGaugh, J. L., Introini-Collison, I. B., Nagahara, A. H. (1988), "Memory-enhancing effects of post-training naloxone: Involvement of β -noradrenergic influences in the amygdaloid complex," *Brain Res* 446(1): 37–49.
- McGaugh, J. L., Petrinovich, L. F. (1965), "Effects of drugs on learning and memory," *Int Rev Neurobiol* 8: 139–196.
- McGaugh, J. L., Roozendaal, B. (2009), "Drug enhancement of memory consolidation: Historical perspective and neurobiological implications," *Psychopharmacology (Berl)* 202(1–3): 3–14.
- McIntyre, C. K., et al. (2005), "Memory-influencing intra-basolateral amygdala drug infusions modulate expression of Arc protein in the hippocampus," *Proc Natl Acad Sci USA* 102(30): 10718–10723.
- McIntyre, C. K., Hatfield, T., McGaugh, J. L. (2002), "Amygdala norepinephrine levels after training predict inhibitory avoidance retention performance in rats," *Eur J Neurosci* 16(7): 1223–1226.
- McIntyre, C. K., McGaugh, J. L., Williams, C. L. (2012), "Interacting brain systems modulate memory consolidation," *Neurosci Biobehav Rev* 36(7): 1750–1762.
- Micheau, J., Destrade, C., Soumireu-Mourat, B. (1984), "Time-dependent effects of post-training intrahippocampal injections of corticosterone on retention of appetitive learning tasks in mice," *Eur J Pharmacol* 106: 39–46.
- Milner, B. (1972), "Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man," *Clin Neurosurg* 19: 421–446.

- Mishkin, M., Malamut, B., Bachevalier, J. (1984), "Memories and habits: Two neural systems," en G. Lynch, J. L. McGaugh, N. M. Weinberger (eds.), *Neurobiology of Learning and Memory*. New York: Guilford. pp 65–77.
- Miyashita, T., Williams, C. L. (2006), "Epinephrine administration increases neural impulses propagated along the vagus nerve: Role of peripheral beta-adrenergic receptors," *Neurobiol Learn Mem* 85(2): 116–124.
- Mueller, G. E., Pilzecker, A. (1900), "Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss," *Z Psychol* 1(1): 1–288.
- Neisser, U., et al. (1996), "Remembering the earthquake: Direct experience vs. hearing the news," *Memory* 4(4): 337–357.
- Nielson, K. A., Arentsen, T. J. (2012), "Memory modulation in the classroom: Selective enhancement of college examination performance by arousal induced after lecture," *Neurobiol Learn Mem* 98(1): 12–16.
- Nielson, K. A., Lorber, W. (2009), "Enhanced post-learning memory consolidation is influenced by arousal predisposition and emotion regulation but not by stimulus valence or arousal," *Neurobiol Learn Mem* 92(1): 70–79.
- Nielson, K. A., Powless, M. (2007), "Positive and negative sources of emotional arousal enhance long-term word-list retention when induced as long as 30 min after learning," *Neurobiol Learn Mem* 88(1): 40–47.
- Nielson, K. A., Radtke, R. C., Jensen, R. A. (1996), "Arousal-induced modulation of memory storage processes in humans," *Neurobiol Learn Mem* 66(2): 133–142.
- O'Keefe, J., Dostrovsky, J. (1971), "The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat," *Brain Res* 34(1): 171–175.
- Okuda, S., Rozenaal, B., McGaugh, J. L. (2004), "Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal," *Proc Natl Acad Sci USA* 101(3): 853–858.
- Olton, D. S., Becker, J. T., Handelmann, G. E. (1979), "Hippocampus, space, and memory," *Behav Brain Sci* 2: 313–365.
- Packard, M. G., Cahill, L., McGaugh, J. L. (1994), "Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes," *Proc Natl Acad Sci USA* 91(18): 8477–8481.
- Packard, M. G., Goodman, J. (2012), "Emotional arousal and multiple memory systems in the mammalian brain," *Front Behav Neurosci* 6(2012): 14.
- Packard, M. G., McGaugh, J. L. (1996), "Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning," *Neurobiol Learn Mem* 65(1): 65–72.
- Packard, M. G., White, N. M. (1991), "Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by post-training intracerebral injection of dopamine agonists," *Behav Neurosci* 105(2): 295–306.
- Paré, D., Collins, D. R., Pelletier, J. G. (2002), "Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories," *Trends Cogn Sci* 6(7): 306–314.
- Parfitt, G. M., Barbosa, A. K., Campos, R. C., Koth, A. P., Barros, D. M. (2012), "Moderate stress enhances memory persistence: Are adrenergic mechanisms involved?," *Behav Neurosci* 126(5): 729–734.
- Parker, E. S., Cahill, L., McGaugh, J. L. (2006), "A case of unusual autobiographical remembering," *Neurocase* 12(1): 35–49.
- Pelletier, J. G., Likhtik, E., Filali, M., Paré, D. (2005), "Lasting increases in basolateral amygdala activity after emotional arousal: Implications for facilitated consolidation of emotional memories," *Learn Mem* 12(2): 96–102.

- Pillemer, D. B. (1984), "Flashbulb memories of the assassination attempt on President Reagan," *Cognition* 16(1): 63–80.
- Pitman, R. K. (2006), "Secondary pharmacological prevention of PTSD: Therapeutic implications of a translational model," in N. Kato, M. Kawata, R. K. Pitman (eds.), *PTSD: Brain Mechanisms and Clinical Implications*. Berlin: Springer. pp 281–296.
- Pitman, R. K., et al. (2002), "Pilot study of secondary prevention of post-traumatic stress disorder with propranolol," *Biol Psychiatry* 51(2): 189–192.
- Popescu, A. T., Popa, D., Paré, D. (2009), "Coherent gamma oscillations couple the amygdala and striatum during learning," *Nat Neurosci* 12(6): 801–807.
- Quirarte, G. L., Galvez, R., Roozendaal, B., McGaugh, J. L. (1998), "Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs," *Brain Res* 808(2): 134–140.
- Quirarte, G. L., Roozendaal, B., McGaugh, J. L. (1997), "Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala," *Proc Natl Acad Sci USA* 94(25): 14048–14053.
- Reisberg, D., Hertel, P. (2003), *Memory and Emotion*. New York: Oxford University Press.
- Ribot, R. (1882), *Diseases of Memory*. New York: Appleton.
- Ritchey, M., Dolcos, F., Cabeza, R. (2008), "Role of amygdala connectivity in the persistence of emotional memories over time: An event-related fMRI investigation," *Cereb Cortex* 18(11): 2494–2504.
- Ritchey, M., LaBar, K. S., Cabeza, R. (2011), "Level of processing modulates the neural correlates of emotional memory formation," *J Cogn Neurosci* 23(4): 757–771.
- Roediger, H. L. 3rd, Butler, A. C. (2011), "The critical role of retrieval practice in long-term retention," *Trends Cogn Sci* 15(1): 20–27.
- Roozendaal, B. (2000), "1999 Curt P. Richter award. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation," *Psychoneuroendocrinology* 25(3): 213–238.
- Roozendaal, B., Castello, N. A., Vedana, G., Barsegyan, A., McGaugh, J. L. (2008), "Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory," *Neurobiol Learn Mem* 90(3): 576–579.
- Roozendaal, B., et al. (2006a), "Basolateral amygdala noradrenergic activity mediates corticosterone-induced enhancement of auditory fear conditioning," *Neurobiol Learn Mem* 86(3): 249–255.
- Roozendaal, B., McGaugh, J. L. (2011), "Memory modulation," *Behav Neurosci* 125(6): 797–824.
- Roozendaal, B., Okuda, S., Van der Zee, E. A., McGaugh, J. L. (2006), "Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala," *Proc Natl Acad Sci USA* 103(17): 6741–6746.
- Roozendaal, B., Quirarte, G. L., McGaugh, J. L. (2002), "Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala β -adrenoceptor—cAMP/cAMP/PKA system in influencing memory consolidation," *Eur J Neurosci* 15(3): 553–560.
- Sandi, C., Rose, S. P. R. (1994), "Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm," *Brain Res* 647(1): 106–112.
- Scholck, H., Buffalo, E. A., Squire, L. R. (2000), "Memory distortions develop over time: Recollections of the O.J. Simpson trial verdict after 15 and 32 months," *Psychol Sci* 11(1): 39–45.

- Schwarze, U., Bingel, U., Sommer, T. (2012), "Event-related nociceptive arousal enhances memory consolidation for neutral scenes," *J Neurosci* 32(4): 1481–1487.
- Scoville, W. B., Milner, B. (1957), "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions," *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20(1): 11–21.
- Segal, S. K., Cahill, L. (2009), "Endogenous noradrenergic activation and memory for emotional material in men and women," *Psychoneuroendocrinology* 34(9): 1263–1271.
- Segal, S. K., Stark, S. M., Kattan, D., Stark, C. E., Yassa, M. A. (2012), "Norepinephrine-mediated emotional arousal facilitates subsequent pattern separation," *Neurobiol Learn Mem* 97(4): 465–469.
- Sharot, T., Martorella, E. A., Delgado, M. R., Phelps, E. A. (2007), "How personal experience modulates the neural circuitry of memories of September 11," *Proc Natl Acad Sci USA* 104(1): 389–394.
- Smeets, T., Otgaar, H., Candel, I., Wolf, O. T. (2008), "True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval," *Psychoneuroendocrinology* 33(10): 1378–1386.
- Soetens, E., D'Hooge, R., Hueting, J. E. (1993), "Amphetamine enhances human-memory consolidation," *Neurosci Lett* 161(1): 9–12.
- Stefanik, M. T., et al. (2013), "Optogenetic inhibition of cocaine seeking in rats," *Addict Biol* 18(1): 50–53.
- Steidl, S., Razik, F., Anderson, A. K. (2011), "Emotion enhanced retention of cognitive skill learning," *Emotion* 11(1): 12–19.
- Steinvorth, S., Corkin, S., Halgren, E. (2006), "Ecphory of autobiographical memories: An fMRI study of recent and remote memory retrieval," *Neuroimage* 30(1): 285–298.
- Strange, B. A., Dolan, R. J. (2004), " β -adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses," *Proc Natl Acad Sci USA* 101(31): 11454–11458.
- Stratton, G. M. (1919), "Retroactive hypermnesia and other emotional effects on memory," *Psychol Rev* 26(6): 474–486.
- Vaiva, G., et al. (2003), "Immediate treatment with propranolol decreases post-traumatic stress disorder two months after trauma," *Biol Psychiatry* 54(9): 947–949.
- Van Stegeren, A. H., et al. (2005), "Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material," *Neuroimage* 24(3): 898–909.
- van Stegeren, A. H., et al. (2007), "Endogenous cortisol level interacts with noradrenergic activation in the human amygdala," *Neurobiol Learn Mem* 87(1): 57–66.
- van Stegeren, A. H., Roozendaal, B., Kindt, M., Wolf, O. T., Joëls, M. (2010), "Interacting noradrenergic and corticosteroid systems shift human brain activation patterns during encoding," *Neurobiol Learn Mem* 93(1): 56–65.
- van Stegeren, A., Rohleder, N., Everaerd, W., Wolf, O. T. (2006), "Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: Effect of betablockade," *Psychoneuroendocrinology* 31(1): 137–141.
- Weinberger, N. M. (2004), "Specific long-term memory traces in primary auditory cortex," *Nat Rev Neurosci* 5(4): 279–290.
- Weinberger, N. M. (2007), "Associative representational plasticity in the auditory cortex: A synthesis of two disciplines," *Learn Mem* 14(1–2): 1–16.

- Westbrook, W. H., McGaugh, J. L. (1964), "Drug facilitation of latent learning," *Psychopharmacology (Berl)* 5: 440–446.
- White, N. M., McDonald, R. J. (2002), "Multiple parallel memory systems in the brain of the rat," *Neurobiol Learn Mem* 77(2): 125–184.
- Wilding, J., Valentine, E. (1997), *Superior Memory*. East Sussex, United Kingdom: Psychology Press.
- Yassa, M. A., Stark, C. E. (2011), "Pattern separation in the hippocampus," *Trends Neurosci* 34(10): 515–525.
- Zorawski, M., Killcross, S. (2002), "Post-training glucocorticoid receptor agonist enhances memory in appetitive and aversive Pavlovian discrete-cue conditioning paradigms," *Neurobiol Learn Mem* 78(2): 458–464.