

El triple componente cromático de las experiencias: memoria, emoción y sistema nervioso autónomo

Hernán Darío Delgado Rico, MD, Msc*

Resumen

La memoria y la emoción son temas de extenso e intenso estudio dentro de la comunidad científica mundial pues impactan directamente en la construcción del historial de las comunidades sobre el que se fundamenta la preservación de la especie, los repertorios de interacción entre individuos de una comunidad y en el caso de los humanos sirven de fundamento para la construcción de la sociedad y sus diferentes áreas de progreso. Desde hace algún tiempo surgieron dos teorías contrapuestas sobre el origen de las emociones y debido al auge histórico del momento tuvo mayor preponderancia la que daba preferencia al cerebro como el órgano que generaba las distintas experiencias que podían establecer una emoción; no obstante, experiencias recientes han demostrado que el componente periférico del sistema nervioso autónomo tiene una fuerte influencia sobre las emociones y que las intervenciones sobre dicho sistema pueden interferir de forma deletérea o no en la creación de memoria de dichos eventos, es decir en la memoria emocional. [Delgado HD. *El triple componente cromático de las experiencias: memoria, emoción y sistema nervioso autónomo*. MedUNAB 2009; 12:52-61].

Palabras clave: Memoria, Emoción, Sistema nervioso autónomo, Antagonistas adrenérgicos, Benzodiazepinas, Ansiedad, Hipocampo.

Introducción

Considere aquello que usted sabe respecto al mundo, de los demás o de usted mismo, toda esa información fue adquirida a través de la experiencia y está almacenada en su memoria. Somos seres con historia y construimos nuestra identidad a través de un proceso que mezcla las experiencias

Summary

Memory and emotion are topics of intense and widespread scientific research all over the world because they have a direct impact in communities through the construction of history which underpins vital functions like preservation of species, interaction repertories among community members and in the case of humans they serve as a fundamental pillar in the construction of society and its different areas of development. Some time ago, there emerged two conflicting theories about the origin of emotion and due to the boom of historic moment, the one proclaiming the brain as the experience-emotion generating organ had preponderancy; however, recent findings have demonstrated that peripheral components of autonomous nervous system have a strong influence on emotions and the interventions in this nervous system could interfere in the creation of memory, in other words, interfere in the emotional memory. [Delgado HD. *The triple chromatic component of experience: memory, emotion, and autonomic nervous system*. MedUNAB 2009; 12:52-61].

Key words: Memory, Emotions, Autonomic nervous system, Adrenergic beta-antagonists, Benzodiazepines, Anxiety, Hippocampus.

vividas en el ambiente con nuestras vivencias interiores; así, somos quienes somos porque aprendemos a recordarnos. La memoria es una de las funciones cognitivas más complejas que ha producido la naturaleza y las evidencias científicas muestran que el aprendizaje de nuevas informaciones y su almacenamiento causan modificaciones en las estructuras del sistema nervioso.

* Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Delgado, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia. E-mail: hdelgado3@unab.edu.co

Artículo recibido: 17 de septiembre de 2008; aceptado: 13 de abril de 2009.

La memoria y las emociones despertaron el interés del hombre desde la Antigüedad. No obstante, el estudio de los procesos implicados en estos procesos se ha desarrollado desde hace poco más de un siglo, apoyados en el hecho que animales inferiores tienen cerebros más simples que los mamíferos superiores (incluyendo la especie humana), que su comportamiento, su capacidad de aprender y recordar son más asequibles a las técnicas de laboratorio. Las neuronas son células especializadas cuya principal función es comunicarse con otras neuronas y con los órganos efectores, es entonces el procesamiento de una notoria cantidad de información a través de la actividad integrada de estas células lo que determina y modula el comportamiento de un individuo, para lograr este fin las neuronas tienen capacidad de transformar y adaptar su estructura en respuesta a las exigencias externas (ambientales) o internas, a esto se llama *plasticidad neural* y este concepto fue propuesto en primera instancia por Ramón y Cajal. Los estudios de Eric Kandel y colaboradores en el *Aplysia* demostraron que las funciones y moléculas específicas de algunas neuronas cambian cuando el animal aprende una respuesta comportamental. Sus trabajos contribuyeron notablemente al desarrollo de las Neurociencias por lo cual le otorgaron el Premio Nobel en el año 2000; James McGaugh y colaboradores demostraron la importancia de la amígdala en la mediación de la memoria asociada a emociones. Tras estos descubrimientos han venido otros que nos han permitido entender el funcionamiento de la memoria, las emociones y su compleja interacción en la formación de la experiencia; el propósito de la presente revisión es retomar los hallazgos principales de estas funciones cognitivas y relacionarlas con el sistema nervioso autónomo en la construcción de las experiencias. Estos tres componentes determinan el grado de alertamiento (*arousal*) o “colorido” de nuestras experiencias.

Memoria: ¿hacia dónde vamos?

La memoria es un atributo característico a los seres vivos y se convierte en una capacidad para adquirir la información, retenerla y utilizarla cuando se hace necesario para responder a una situación futura; esta capacidad permite que la información adquirida y guardada previamente sea utilizada en la solución de nuevos problemas y situaciones, asimismo le permite a los individuos (se hace referencia en particular a los seres humanos) la capacidad para ubicarse dentro de un contexto del tiempo, generando los conceptos de pasado, presente y futuro al poder establecer una cronología de eventos en la experiencia de un individuo. La memoria se considera como un fenómeno complejo generado por procesos fisiológicos, que también están influenciados por factores asociados a inhibición y motivación.¹

Los sistemas de memoria requieren básicamente de tres componentes: primero, la información recibida por los

órganos de percepción del ambiente externo (exteroceptores) y los de percepción del ambiente interno (interoceptores), esta información tendrá una calidad que dependerá de las características propias del estímulo y su acción sobre el órgano receptor además de la capacidad del sujeto de adquirir dicha información; segundo, la interpretación de esta información y su integración dentro de los sistemas de memoria, aquí se hace susceptible a la influencia de la información previamente almacenada y tercero, la resultante es una respuesta ante el nuevo estímulo que puede reverberar o modificar la información previa dependiendo del procesamiento ocurrido con la nueva información.²

Los exteroceptores están representados por los órganos de los sentidos, encontrándose una pléyade de variaciones en el desarrollo de los mismos moldeadas acorde al hábitat en que desarrollan sus actividades a lo largo de su vida, siendo por ejemplo más desarrollados en una especie que en otra acorde a las adaptaciones que haya sufrido cada una de ellas. El caso de diferencias entre sujetos de una misma especie puede ejemplificarse con el sentido del tacto en una persona invidente quien no tiene una mayor capacidad táctil comparada con un sujeto vidente pero el adiestramiento ha afinado la discriminación en sus receptores táctiles.^{3,4}

Los interoceptores son diversos, entre ellos están: quimiorreceptores, baroreceptores, osmoreceptores, etc. En el caso específico de los humanos la mayoría de las veces realizan su labor sin que los individuos tengan conciencia de su accionar pero en determinadas situaciones pueden generar respuestas y disparar mecanismos que se traducen en sensaciones que sí se hacen evidentes para el individuo en un plano conciente, por ejemplo la sudoración y taquicardia refleja debidos a un evento que haya producido una descarga adrenérgica. De esta forma el sistema nervioso autónomo puede incluso preparar al organismo para reacciones conductuales y adaptaciones anticipadas en estados emocionales; estas reacciones viscerales suelen ser fundamentalmente de apoyo o de anticipación a las necesidades corporales.⁵

Etapas de la memoria. La memoria ha sido estudiada desde diferentes perspectivas y se han descrito diferentes etapas o subprocesos involucrados en la generación de un recuerdo, la expresión de una idea o una respuesta específica y reproducible ante un determinado estímulo. Las etapas del proceso de memoria pueden definirse de la siguiente forma en orden de ocurrencia: adquisición o aprendizaje, codificación, consolidación y evocación. La codificación comprende los procesos provocados por la percepción de estímulos correspondientes a la adquisición de la información que derivan de la transducción de varios tipos de energía en energía nerviosa (potenciales locales y de acción, sinapsis) e incluso puede relacionarse con la creación de un código que puede activarse incluso con la presentación de información fragmentada.⁶ La consolidación puede definirse como la transferencia de

memoria de corto plazo a largo plazo. Son los procesos relacionados con el almacenamiento de la información; estos se consideran como un punto crítico del sistema de memoria a corto (STM) y a largo plazo (LTM). Actualmente las explicaciones de la consolidación de la memoria incluyen los procesos moleculares, celulares y las interacciones de sistemas que trabajan con la finalidad de estabilizar la información en el cerebro.⁷⁻⁹ La evocación comprende los procesos relacionados con la búsqueda de información previamente almacenada y su reproducción en momentos posteriores al que se produjo el evento que por primera vez generó la información.²

Probablemente el fraccionamiento de la memoria empezó con la propuesta de Hebb, hacia el año 1949, de discriminar en memoria a corto plazo (donde se evidencia actividad eléctrica cerebral de forma temporal) y memoria a largo plazo (donde pueden evidenciarse cambios neuroquímicos permanentes). Él propuso incluso, un modelo conceptual de aprendizaje que aún es influyente en algunas teorías neurobiológicas.¹⁰ Evidencias posteriores con el estudio de

pacientes a quienes se les había extirpado el hipocampo debido a crisis epilépticas de difícil tratamiento aportaron al descubrimiento de que la memoria tiene múltiples sistemas en el encéfalo, estos pacientes tenían dificultades en ciertas tareas que implicaban el reconocimiento de personas, lugares y objetos; pero tenían perfecta memoria de las habilidades motoras que habían aprendido de modo no conciente; a partir de estos estudios hechos por Milner, Hebb y Penfield se tuvo la prueba experimental que permitió hacer la distinción posterior entre memoria implícita y explícita.^{2,11}

Clasificación de la memoria. Ha habido varios intentos por clasificar la memoria y se ha llegado a proponer diferentes niveles y clases (figura 1); se ha tenido en cuenta de forma bastante notoria la intervención activa del sujeto en los procesos de la memoria a partir del estudio de pacientes con lesiones cerebrales que les han acarreado disminuciones en su capacidad mnemónica y así se ha ido subdividiendo un concepto que en principio fue considerado como algo monolítico.^{12,13}

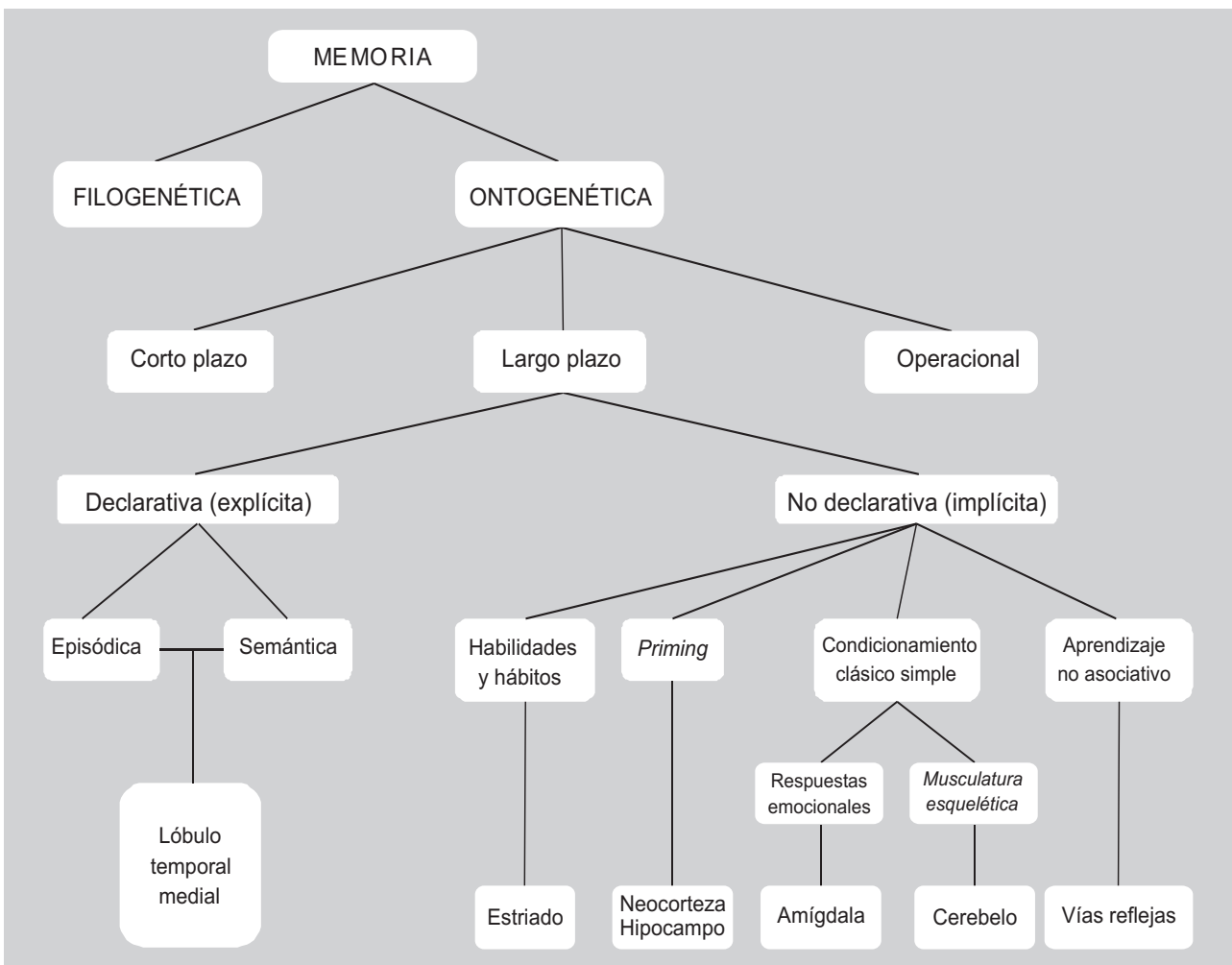


Figura 1. Taxonomía de la memoria y estructuras cerebrales asociadas (adaptado de Squire y Knowlton¹³, y de Tomaz y Costa¹⁴).

Partiendo del análisis neurobiológico y etológico del comportamiento puede considerarse dos clases de memoria: *filogenética*, presente en la mayoría de individuos de una misma especie, resultado de un proceso genético y evolutivo, contiene información importante para la supervivencia de una especie en su medio ambiente; *ontogenética*, es otra clase de memoria que es adquirida por cada sujeto con las experiencias que ha vivido y no se transmite genéticamente a su progenie.

La memoria puede clasificarse acorde a la cantidad de tiempo en la que una información se halla disponible para ser evocada, además en función a la capacidad de la entrada de datos se han determinado como sistemas de memoria conformados por, primero, *memoria a corto plazo*, la cual tiene una limitada capacidad de almacenamiento y una duración de segundos a minutos, después de transcurrir este tiempo la información desaparece completamente y “es olvidada” porque no hay persistencia del estímulo que la genera o porque se ha cambiado la tarea a ejecutar y hay una nueva entrada de datos. Un ejemplo de esto es la tarea de repetir un número telefónico recién verbalizado. Segundo, *memoria a largo plazo*, que tiene una capacidad virtualmente ilimitada (hasta la fecha no se ha reportado algún evento que documente que se ha agotado su capacidad en un modelo científicamente sustentado) y una duración de horas hasta años, incluso todo el tiempo de vida de un sujeto. Un ejemplo de esta memoria es el aprendizaje de un idioma. Tercero, la *memoria operacional* o llamada por algunos como “memoria de trabajo” que es una clase intermedia que comparte atributos de la memoria a corto y largo plazo, en ella se mantiene una información de cierta complejidad solamente durante un tiempo en que es utilizada y luego es olvidada sin dejar rastro. Un ejemplo de esta memoria es organizar facturas por orden alfabético del proveedor en un archivero.^{1,14}

Dentro de la memoria a largo plazo se han definido diferentes tipos de la misma a partir de evidencias aportadas por la neuropsicología, basándose en el estudio de pacientes con lesiones cerebrales puntuales y también con los que han sufrido lesiones extensas. Las dos categorías raíz de este grupo son la memoria implícita y la explícita.

Memoria explícita. También llamada memoria declarativa y tiene dos subtipos bien definidos, memoria semántica y memoria episódica. La memoria semántica se refiere a la memoria que refleja nuestro conocimiento del mundo: conocer el significado de la palabra “casa”, saber cuántos metros hay en un kilómetro, saber cuál es el color de una guayaba madura. La memoria semántica contiene información que probablemente obtenemos a través de varios contextos y que utilizamos en varias situaciones diferentes.¹ La memoria episódica puede definirse desde el punto de vista operacional como las experiencias propias de un individuo y su relación de espacio y tiempo con el medio ambiente donde ocurrieron, por ejemplo cuando conocimos un enorme y aromático cultivo de jazmines en las pasadas vacaciones; el principal atributo de ésta memoria es su

especificidad: su capacidad de representar un evento particular y ubicarlo en el tiempo y el espacio, es decir, la capacidad de presentar una cronología en la autobiografía de un individuo. Ésta definición es la más ampliamente aceptada y permitió conceptualizar las separaciones aplicadas en el conocimiento del mundo, aunque Tulving desarrolló una interpretación mucho más específica.^{1,2}

Memoria implícita. Comprende el aprendizaje de hábitos y habilidades a través de una lenta acumulación por medio de la repetición a lo largo de muchos ensayos, se manifiesta básicamente por un aumento del rendimiento en una tarea y normalmente no puede expresarse en palabras; se caracteriza por una respuesta, en general permanente, generada a partir de estímulos repetidos no reforzados. A partir de estos estímulos se pueden adquirir los hábitos y las habilidades necesarias para realizar alguna tarea específica; el condicionamiento también entra en esta categoría. Un ejemplo de memoria implícita son las habilidades perceptivas y motoras, así como el aprendizaje de ciertos tipos de procedimientos y reglas tales como los de la gramática.^{2,11,14}

Sustratos anatómicos relacionados con la memoria.

Actualmente se puede afirmar que la memoria no tiene un sitio o locus único pues diferentes estructuras encefálicas están relacionadas con la adquisición, almacenamiento y evocación de diversas informaciones adquiridas por aprendizaje.

Anatomía de la memoria a corto plazo. Tiene una fuerte dependencia del sistema límbico comprometido en los procesos de retención y consolidación de informaciones nuevas; hoy en día se hipotetiza también que la consolidación temporal de la información compromete estructuras como el hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal y el giro hipocampal, siendo transferida después para las áreas de asociación de la neocorteza parietal y temporal. Las vías que llegan y salen del hipocampo también son importantes para el estudio de la anatomía de la memoria. Las entradas o *inputs* que llegan son constituidos por la vía fimbria-fórnix o por la vía perforante. Entre las salidas o *outputs* hay proyecciones importantes desde CA1 en el hipocampo que van hacia los córtices subiculares adyacentes. Existen también dos vías del hipocampo que son responsables de las interconexiones entre el propio sistema límbico: primera, el circuito de Papez (compuesto por el hipocampo, el fórnix, los cuerpos mamilares, el giro del cíngulo, el giro para-hipocampal y la amígdala); segunda, proyecciones de áreas corticales asociativas por medio del giro del cíngulo y corteza entorrinal que van al hipocampo, el cual a su vez se proyecta a la corteza prefrontal por medio del núcleo septal y del núcleo talámico medial creando así un circuito de reverberación de informaciones que se activa durante algún tiempo.²

Anatomía de la memoria operacional. Comprende un sistema de control de atención (*ejecutivo central*) auxiliado por dos sistemas de soporte (la agenda visuo-espacial y el

asa fonológica) que ayudan al almacenamiento temporal y la manipulación de las informaciones. El ejecutivo central tiene una capacidad limitada en función de seleccionar estrategias y planes teniendo su actividad en relación con el lóbulo frontal el cual supervisa las informaciones; el cerebelo también está comprometido en el procesamiento de la memoria emocional actuando en la catalogación y manutención de las secuencias de eventos que es algo necesario en situaciones que requieren el ordenamiento temporal de informaciones.

El sistema de agenda visuo-espacial tiene un componente visual relacionado con la región occipital y un componente espacial relacionado con las regiones del lóbulo parietal. En cuanto al asa fonológica, la articulación sub-vocal ayuda a la persistencia de la información y cuando se realizan lesiones en los giros supramarginal y angular del hemisferio izquierdo genera trastornos de la función verbal auditiva de corta duración. Estas estructuras y procesos del asa fonológica parecen jugar un papel crítico en el aprendizaje del lenguaje y de la formación de memoria a largo plazo.¹⁵⁻¹⁸

Anatomía de la memoria a largo plazo. La memoria explícita depende de estructuras del lóbulo temporal medial (incluyendo el hipocampo, corteza entorrinal y parahipocampal) y el diencéfalo; además, el septo y los haces de fibras que llegan del prosencéfalo basal al hipocampo también parecen tener funciones importantes en este tipo de memoria; no obstante, a pesar que la memoria episódica y la semántica dependen de estructuras del lóbulo temporal medial es importante destacar la relación de estas estructuras con otras. Por ejemplo, los pacientes con disfunción de los lóbulos frontales tienen más dificultades para la memoria episódica que para la semántica y las lesiones del lóbulo parietal izquierdo generan alteraciones en la memoria semántica.¹⁹ El hipocampo es una estructura que merece una mención especial y ha sido extensamente estudiado en ratas, monos y humanos, con diferentes disposiciones anatómicas propias de cada especie, encontrándosele como una estructura fundamental para los procesos involucrados en memoria de tipo “declarativa” o explícita; cumple una función de aparato integrador de distintas estructuras y circuitos distribuidos en el cerebro y la corteza cerebral, que al juntarlos representan un todo de la memoria; se ha evidenciado que el hipocampo no desempeña un papel crítico en los procesos de memoria implícita o “no-declarativa” pero por ello no dejan de ser sumamente interesantes como son los procesos que derivan en hábitos, habilidades, condicionamiento simple y el fenómeno de “*priming*” (imprimación).²⁰

En la memoria implícita, el aprendizaje de habilidades motoras depende de aferencias corticales de áreas sensoriales de asociación para el cuerpo estriado y para los núcleos de la base. El núcleo caudado y el putamen reciben proyecciones corticales y envían para el *globus pallidus* y otras estructuras del sistema extrapiramidal, constituyendo un circuito entre el estímulo y la respuesta. El condicionamiento de las respuestas de la musculatura

esquelética depende del cerebelo y el condicionamiento de las respuestas emocionales depende de la amígdala. El sitio anatómico del *priming* en una tarea de repetición de raíces semánticas se halla probablemente en el hipocampo más que en corteza occipital según hallazgos de estudios usando tomografía con emisión de positrones.²¹

Emoción: respuestas diversas para diversas vivencias

No existe consenso en la definición teórica de las emociones, algo que determine de forma sintética un fenómeno emocional o que permite relacionar estos fenómenos con unos sustratos neurales.²² La palabra emoción puede significar varias cosas; de forma muy general, la mayoría de veces se refiere a sentimientos positivos o negativos generados por situaciones concretas. Las emociones consisten en patrones de respuestas fisiológicas y conductas típicas de una especie, son respuestas psicomotoras y neurovegetativas que ocurren como respuesta ante un determinado estímulo, interno o externo y le permiten responder de forma adaptativa porque la función primaria de las emociones es la adaptación de la conducta a las situaciones que terminan siendo relevantes para un individuo.^{23,24}

Una respuesta emocional está constituida por tres tipos de componentes: comportamentales, autonómicos y hormonales. El componente comportamental se evidencia en los movimientos musculares apropiados para responder a la situación que los provoca, por ejemplo, el repertorio de movimientos y posturas que adopta un animal cuando se le presenta un estímulo aversivo. El componente autonómico se evidencia en las respuestas neurovegetativas que facilitan las conductas y aportan una rápida movilización de energía para ejecutar los movimientos acorde a la situación; por ejemplo, el aumento del flujo sanguíneo hacia los músculos y aumento de la frecuencia cardíaca. El componente hormonal se observa en las respuestas fisiológicas a través de sustancias que refuerzan las respuestas neurovegetativas, por ejemplo, la secreción aumentada de corticosterona, adrenalina y noradrenalina en la médula suprarrenal que facilitan el aumento metabólico de los músculos.²⁵

Todos estos fenómenos fisiológicos se presentan como respuesta a estímulos y configuran un estado de activación que facilita la experiencia emocional. En el ser humano, las emociones básicas pueden acompañarse de expresiones faciales, movimientos de aproximación o evasión, fuga, lucha o de comportamientos más complejos que pueden ser interpretados como evaluación del riesgo, agresión, protección, etc.²⁵⁻²⁷ Las interacciones entre las emociones y las respuestas comportamentales terminan siendo de tipo adaptativo y hacen parte de los procesos evolutivos, de esta manera un individuo se adapta a sus experiencias y gracias a

ello puede generar procesos de memoria asociados a emoción que le provocan reacciones que pueden llegar a evitar situaciones de riesgo y así no comprometer la permanencia de la especie (por ejemplo, la aproximación de un predador, evitar las alturas, etc.). Estas respuestas son determinadas por procesos emocionales y las diferentes respuestas son determinadas por las situaciones a que se ve expuesto un individuo.²⁸⁻³⁰

Memoria emocional: interacciones complejas que forman recuerdos. Se refiere a los procesos de adquisición, consolidación y evocación de los estados emocionales asociados a la experiencia de un individuo y pueden evaluarse en humanos y otros animales a través de aproximaciones experimentales específicas que representan estos estados emocionales al mismo tiempo que pueden evaluarse las respuestas comportamentales y fisiológicas del individuo. Las lesiones en el complejo amigdalino han generado diversas evidencias y todas fuertemente relacionadas con la emoción: pérdida de los comportamientos de agresión, reducción notoria de las respuestas emocionales frente a estímulos nocivos, disminución del miedo a los estímulos novedosos y del aprendizaje basado en el miedo. Por otra parte, la estimulación de este complejo estructural puede evocar experiencias emocionales acompañadas de respuestas autonómicas.³¹

Los estudios realizados en humanos y otros animales han evidenciado que la amígdala juega un papel crítico en la adquisición y retención de las experiencias emocionales.³²⁻³⁵ Se han utilizado diferentes abordajes en el estudio de los núcleos del complejo amigdalino que pueden resumirse en dos grandes grupos: primero, lesiones selectivas de núcleos específicos; segundo, administración de fármacos antes y después de protocolos de entrenamiento o exposición a una prueba.³⁶ Los estudios de memoria emocional realizados en animales han usado extensivamente a los roedores y en menor proporción a otros mamíferos aplicándoles la prueba de evitación inhibitoria o paradigmas de miedo condicionado.

En la prueba de evitación inhibitoria se ha observado que las lesiones de la amígdala impiden el aprendizaje y retención de respuestas aversivas, así mismo aplacan las respuestas innatas de miedo. Además, las lesiones de los núcleos central y lateral también pueden bloquear los efectos amnésicos del diazepam sobre la retención de informaciones adquiridas en la prueba, apuntando a que la amígdala puede estar comprometida en la mediación de influencias moduladoras de los sistemas de memoria. Se conoce que la amígdala tiene funciones relacionadas con la ponderación de la severidad de los estímulos aversivos.³⁷⁻³⁹ En las pruebas de miedo condicionado se ha visto que la amígdala hace parte de circuitos esenciales para la adquisición y almacenamiento de memorias condicionadas así como para la expresión de respuestas de miedo. Uno de los circuitos más relevantes está conformado por el núcleo

lateral, que recibe información (*input*) de los sistemas sensoriales provenientes de la corteza y el tálamo, y el núcleo central, que tiene (*output*) eferencias al hipotálamo paraventricular y lateral; este circuito interviene en la expresión de respuestas de miedo como el congelamiento motor (*freezing*) y las respuestas autonómicas y endocrinas.⁴⁰

Se ha encontrado evidencia de sistemas neuromoduladores en los procesos de memoria mediada por el complejo amigdalino, entre ellos se hallan los sistemas adrenérgico, noradrenérgico, colinérgico, peptidérgico, opiáceo y GABAérgico.⁴¹ Además, en estudios hechos en humanos y otros animales se han notado indicios interesantes acerca de la interacción de las hormonas de estrés y la activación de la amígdala con efectos en la consolidación de la memoria; con una aproximación similar, otros estudios han hallado que la sinergia entre los compuestos β -adrenérgicos y la activación de la amígdala aumentan la consolidación de la memoria;^{42, 43} en el caso de los β -bloqueadores, estos producen una disminución del desempeño en las pruebas de memoria, no obstante, hay que tener en cuenta que los experimentos se han enfocado en fármacos que cruzan la barrera hematoencefálica y esto ha dificultado la clara delimitación del efecto final.^{36,44,45}

En humanos se han hecho estudios en laboratorio y observaciones de campo dirigidas a los sistemas de memoria emocional y se han utilizado diferentes instrumentos como las historias neutras e impactantes en los que se ha visto que el contenido emocional ejerce un papel facilitador en los procesos de memoria. En este sentido se ha encontrado que hay relación entre el alertamiento emocional referido por los sujetos y la retención de la información porque se ha hallado un mejor desempeño en las pruebas de recuerdo libre varios días después en sujetos a quienes se les presentó una historia de contenido emocional frente a quienes se les presentó una historia neutra, apuntando a un incremento en la memoria declarativa a largo plazo debido al contenido emocional de la historia.⁴⁶⁻⁴⁸

Memoria, emoción y sistema nervioso autónomo, tres componentes sinérgicos a una finalidad común: la experiencia

Hace aproximadamente un siglo, William James y Karl Lange propusieron que las aferencias viscerales influyen en varios procesos comportamentales como la emoción, aprendizaje y memoria; esto va en contraposición a lo propuesto por Walter Cannon y Phillip Bard, quienes teorizaron que el origen de las expresiones emocionales se establecería en el sistema nervioso central donde ocurre la experiencia emocional y que estos fenómenos luego se traducirían en las respuestas autonómicas entre otras manifestaciones.^{49,50}

Hoy es ampliamente aceptado que durante estados de activación emocional no sólo se pueden identificar las manifestaciones subjetivas de quien está sometido a tal estado, sino que existen manifestaciones fisiológicas tangibles asociadas al comportamiento del individuo (repertorios de aproximación o evitación), manifestaciones fisiológicas autonómicas y glandulares (modificaciones de la frecuencia cardíaca, respiratoria, niveles de hormonas suprarrenales, etc) y respuestas específicas a fármacos.^{22,51-53}

La ansiedad es un estado emocional subjetivo desencadenado por un estímulo potencialmente peligroso o que genera incertidumbre. Cuando un individuo se enfrenta a una situación desagradable o a una amenaza a su integridad física, bienestar o su supervivencia, se producen alteraciones en su comportamiento como la fuga o evitación, también se producen posturas y vocalizaciones que pueden alertar a otros individuos sobre la situación peligrosa; estas respuestas comportamentales se acompañan de cambios fisiológicos del sistema nervioso autónomo tales como: aumento de presión arterial, frecuencias cardíaca y respiratoria, entre otros. Y también se puede acompañar de alteraciones hormonales por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales que produce respuestas como aumento de niveles de hormona adrenocorticotrópica, cortisol y aumento de noradrenalina en la sangre.^{54,56}

En algunas patologías psiquiátricas como las crisis de angustia que están catalogadas en el DSM-IV-TR dentro de los trastornos de ansiedad aunque no se les considera como un diagnóstico específico sino como manifestaciones de otros trastornos como el trastorno de ansiedad generalizada (F41.1) o el trastorno de ansiedad con agorafobia (F40.01), se hallan descritos síntomas de activación (de predominio simpático) del sistema autónomo que acompañan la aparición temporal y aislada de miedo, estos síntomas autonómicos deben aparecer súbitamente y alcanzan su máxima expresión en los primeros 10 minutos, entre ellos están: palpitaciones y elevación de la frecuencia cardíaca, sudoración, náuseas, inestabilidad, parestesias, escalofríos, entre otros. Se ha evidenciado que un cierto grado de ansiedad puede motivar un buen desempeño en tareas cognitivas, pero una ansiedad exagerada puede ser deletérea y termina perturbando notoriamente el desempeño del sujeto, en este último caso podríamos hablar de una ansiedad patológica.^{57,58}

En humanos, se han dado reportes que señalan que el bloqueo β adrenérgico desmejora la memoria asociada a experiencias emocionales,⁵⁹ pero otros investigadores usando bloqueadores β no selectivos hallaron que no hubo diferencias significativas respecto al placebo en una prueba de recuerdo libre de memoria asociada a contenido emocional;⁶⁰ sin embargo, en ese mismo grupo investigador hallaron que al brindar un medicamento estimulante noradrenérgico se aumentaba el recuerdo y el reconocimiento de material emocional.⁶¹ Hasta el momento

persiste la controversia sobre el tema y se están desarrollando estudios cuyo propósito es contribuir con resultados que ayuden a esclarecer los mecanismos básicos asociados.

Hay extensa evidencia que sugiere que el complejo amigdalode tiene un papel crítico en los procesos de memoria basada en emociones.⁶²⁻⁶⁵ En la amígdala cerebral se ha encontrado activación noradrenérgica como resultado de “adecuación” visceral para funciones de memoria^{66,67} y se ha abolido farmacológicamente^{68,69} o al hacer vagotomías (cuyo efecto probablemente deriva de la eliminación de las aferencias vagales) bloqueando así la potenciación de la memoria inducida por epinefrina o al remedar sus efectos estimulando el nervio vago.⁷⁰ Otros autores han propuesto que la amígdala cerebral ejerce una función en la orquestación de las propiedades emocionales del estímulo⁷¹ y que las hormonas relacionadas con el estrés modulan la consolidación de la memoria de manera que al lesionar la amígdala, estos efectos mnemónicos se bloquean.⁷² A partir de esto se podría deducir que las aferencias autonómicas desde el sistema nervioso periférico pueden estar jugando un papel importante en la memoria asociada a emociones al brindar unos atributos que permiten discriminar los estímulos que se reciben acorde a diferentes “grados” de emoción que pueden generar en un individuo.

Experimentos con ratas sometidas al laberinto en cruz elevado (LCE) y tratadas con benzodiazepinas han reportado un fenómeno llamado “*One Trial Tolerance*” (OTT),^{72,73} el cual consiste en una eliminación del efecto ansiolítico de las benzodiazepinas después de la primera exposición al LCE y ha sido interpretado como una memoria emocional asociada al tipo de estímulo (aversivo, dado por los brazos abiertos) presentado durante la primera sesión. Hasta ahora no hay explicación contundente de éste hallazgo.^{73,74} Este fenómeno, probablemente esté relacionado con el impacto emocional de la primera exposición mediado por la activación simpática. Si esto es así, se puede postular la hipótesis que propone bloquear las aferencias autonómicas mientras se somete a un animal a un modelo de ansiedad generalizada como el LCE, y esto puede atenuar o abolir la ocurrencia de un efecto tipo ansiogénico y en consecuencia el impacto mnemónico de la experiencia.

Experimentos previos con adrenalina, una molécula polar la cual cruza muy poco la barrera hematoencefálica, evidenciaron que la inyección de ésta en ratas puede actuar por sí sola como un estímulo que genera respuestas de “congelamiento motor” (*freezing*) frente a un estímulo estresante similares a las que se presentan cuando se aplica un estímulo condicionado aversivo.⁷⁵ De esta forma se esperaría un aumento de las respuestas de evitación de un ambiente potencialmente aversivo en las ratas inyectadas con adrenalina, e incluiría una mejor consolidación de la memoria emocional. Por el contrario, en las ratas inyectadas con propanolol se disminuye la ocurrencia del “congelamiento motor”;¹¹ sin embargo, podría inferirse que

existe algún sustrato neuroanatómico donde el propranolol altere el proceso emocional y mnemónico porque éste cruza la barrera hematoencefálica.^{76,77}

Se han hecho estudios en humanos que evalúan funciones cognitivas hallando que los beta bloqueadores atenúan en proporción similar la ansiedad producida por las pruebas, sin importar si cruzan la barrera hematoencefálica, lo cual apuntaría a favor de una regulación “intrínseca” de la ansiedad;⁷⁸ así mismo, existen evidencias experimentales de la manipulación de los receptores beta-adrenérgicos en ratones que se expusieron a la prueba del LCE usando el L-propranolol como fármaco bloqueador y el isoproterenol como estimulante, los resultados muestran que los animales tratados con isoproterenol presentaron en mayoría el repertorio comportamental de tipo ansioso de forma dosis-dependiente mientras que en los animales tratados con L-propranolol este repertorio se atenuó significativamente como consecuencia de un efecto de tipo ansiolítico.⁷⁹

Se ha demostrado con suficiente claridad el mecanismo por el cual el propranolol cruza dicha barrera y que tiene efectos en la remodelación de estructuras cerebrales.⁷⁶ Considerando los potenciales problemas e inconvenientes de este tipo de fármaco que cruza la barrera hematoencefálica, sus efectos comportamentales y mnemónicos son el resultado de mecanismos de acción tanto central como a nivel de receptores periféricos y esto impediría avanzar en conclusiones que apunten a la discusión sobre el papel del nivel de activación autonómica periférica. A partir de estos hallazgos, se podría inferir que al atenuar las respuestas autonómicas del sistema nervioso se puede generar un efecto ansiolítico mucho más marcado y en el caso del atenolol, con escasas consecuencias farmacológicas a nivel del sistema nervioso central. El atenolol es un bloqueador adrenérgico hidrofílico que en condiciones normales cruza muy poco la barrera hematoencefálica⁸⁰⁻⁸² y la realización de experimentos con este tipo de fármacos puede dar aproximaciones interesantes sobre la preponderancia que puede tener el sistema nervioso autónomo en la consolidación de la memoria asociada a emociones y en la evocación de estos recuerdos, los cuales pueden recrear las mismas sensaciones que se experimentaron cuando fueron vividos por primera o única vez.

Conclusiones

Con el desarrollo de las neurociencias se ha podido esclarecer que los procesos de memoria y emoción tienen sustratos biológicos que han sido determinados progresivamente y actualmente disponemos de herramientas para medir las variables relacionadas con estos procesos, dejando atrás los preconceptos oscurantistas en los que no había cabida para la posibilidad de medir un estado emocional o un proceso de memoria; gracias al estudio de los estados de activación del sistema nervioso autónomo es

posible delinear patrones característicos de los procesos emocionales y que se diferencian de eventos en los que no se experimentan emociones antagónicas, a partir de esto podremos validar si los constructos de emociones como la ansiedad son válidos y si los modelos que los estudian están reproduciendo fielmente dicho estado emocional. La clarificación y tipificación de las categorías de los procesos de memoria ha permitido dirigir con mayor precisión los modelos dedicados al estudio de la misma y a la obtención de resultados confiables y reproducibles. Aún queda un vasto campo por explorar en lo referente a estos tres componentes que interactúan estrechamente en la consolidación de recuerdos que sirven como herramientas que les permitirán encarar más adecuadamente los distintos eventos que pueden ocurrir en su existencia, componentes que son tan antiguos como el fin al que sirven, la supervivencia del individuo y la preservación de su especie.

Agradecimientos

Al doctor Carlos Arturo Conde Cotes, PhD, por sus aportes para el mejoramiento de éste artículo de revisión además de su orientación dentro del desarrollo de mi maestría en la Universidad Industrial de Santander. A la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la Universidad Industrial de Santander por su patrocinio económico en la realización del proyecto de convocatoria interna, código CB0612, de donde este artículo es uno de sus productos.

Referencias

1. Baddeley AD. Memoria humana: teoría y práctica. Madrid: McGraw Hill, 1999.
2. Tulving E. Organization of memory: Quo vadis? In: Gazzaniga MS (ed). The cognitive neurosciences. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 1995:839-47.
3. Mountcastle VB. Integración neural de la somestesia. Fisiología Médica. St. Louis: The C.V. Mosby, 2 ed, 1980:291-329.
4. Guyton AC, Hall JE. Sensory receptors; neuronal circuits for processing information. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 11 ed, 2006:528-39.
5. Koizumi K, Brooks C. El sistema nervioso autónomo y su papel en el control de las actividades viscerales. In: Mountcastle VB (ed). Fisiología médica. St. Louis: The C.V. Mosby, 2 ed, 1980:741-68.
6. Salasoo A, Shiffrin RM, Feustel TC. Building permanent memory codes: codification and repetition effects in word identification. J Exp Psychol Gen 1985; 114:50-77.
7. Debiec J, LeDoux JE, Nader K. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. Neuron 2002; 36:527-38.
8. Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? Annu Rev Psychol 2004; 55:51-86.
9. Wiltgen BJ, Brown RA, Talton LE, Silva AJ. New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation. Neuron 2004; 44:101-8.

10. Burgess N, Becker S, King JA, O'Keefe J. Memory for events and their spatial context: models and experiments. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356:1493-503.
11. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. *Aprendizaje y memoria. Neurociencia y conducta*. Madrid: Prentice Hall, 2 ed, 1999:695-713.
12. Baddeley A. The concept of episodic memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356:1345-50.
13. Squire LR, Knowlton B, Musen G. The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol* 1993; 44:453-95.
14. Tomaz C, Costa JC. *Neurociência e Memória*. Humanidades 2001; 48:145-60.
15. Baddeley A. Working Memory. In: Gazzaniga MS, editor. *The cognitive neurosciences*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 1995:755-64.
16. Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 1996; 380:499-505.
17. Gathercole SE, Baddeley A. Phonological memory deficits in language-disordered children: Is there a causal connection? *J Mem Lang* 1990; 29:336-60.
18. Gathercole SE, Briscoe J, Thorn A, Tiffany C, Team AS. Deficits in verbal long-term memory and learning in children with poor phonological short-term memory skills. *Q J Exp Psychol (Colchester)* 2007; 61:474-90.
19. Weiskrantz L. Neuroanatomy of memory and amnesia: a case for multiple memory systems. *Hum Neurobiol* 1987; 6:93-105.
20. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992; 99:195-231.
21. Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME. Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:1837-41.
22. LeDoux JE. In search of an emotional system in the brain: Leaping from fear to emotion and consciousness. In: Gazzaniga MS (ed). *The cognitive neurosciences*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 1995: 1049-61.
23. Aguado L. El proceso cognitivo y los sistemas emocionales del cerebro. *Rev Neurol* 2002; 34:1161-70.
24. Carlson NR, Ramos Platón MJ, Muñoz Tedo MdC, Rodríguez de Fonseca F. Las emociones como patrones de respuesta. *Fisiología de la conducta*. Madrid: Pearson-Addison Wesley, 8 ed, 2005: 378-96.
25. Blanchard DC, Blanchard RJ. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annu Rev Psychol* 1988; 39:43-68.
26. Cruz AP, Frei F, Graeff FG. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49:171-6.
27. de Gelder B. Towards the neurobiology of emotional body language. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:242-9.
28. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351:1413-20.
29. Hyman SE. A new image for fear and emotion. *Nature* 1998; 393:417-8.
30. Svenson O, Salo I, van de LK. Memories of real-life decisions. *Memory* 2007; 15:205-20.
31. Conde C, Tomaz C, Botelho S. Papel de la amígdala en la ponderación de la severidad del estímulo aversivo: su relación con la memoria emocional en modelos comportamentales. *Salud UIS* 2001; 33:245-59.
32. Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14:198-202.
33. Strange BA, Dolan RJ. Anterior medial temporal lobe in human cognition: memory for fear and the unexpected. *Cogn Neuropsychiatry* 2006; 11:198-218.
34. McGaugh JL. Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends Neurosci* 2002; 25:456.
35. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27:1-28.
36. McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:13508-14.
37. Tomaz C, Dickinson-Anson H, McGaugh JL. Amygdala lesions block the amnesic effects of diazepam. *Brain Res* 1991; 568:85-91.
38. Tomaz C, Dickinson-Anson H, McGaugh JL. Basolateral amygdala lesions block diazepam-induced anterograde amnesia in an inhibitory avoidance task. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:3615-9.
39. Tomaz C, Dickinson-Anson H, McGaugh JL, Souza-Silva MA, Viana MB, Graeff FG. Localization in the amygdala of the amnesic action of diazepam on emotional memory. *Behav Brain Res* 1993; 58:99-105.
40. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48:175-87.
41. Power AE, Vazdarjanova A, McGaugh JL. Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem* 2003; 80:178-93.
42. Gold PE, Delaney RL, Merrin J. Modulation of long-term potentiation by peripherally administered amphetamine and epinephrine. *Brain Res* 1984; 305:103-7.
43. Sternberg DB, Gold PE, McGaugh JL. Noradrenergic sympathetic blockade: lack of effect on memory or retrograde amnesia. *Eur J Pharmacol* 1982; 81:133-6.
44. McGaugh JL, Cahill L. Interaction of neuromodulatory systems in modulating memory storage. *Behav Brain Res* 1997; 83:31-8.
45. van Stegeren AH, Everaerd W, Cahill L, McGaugh JL, Gooren LJ. Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 138:305-10.
46. Botelho S, Martínez L, Conde C, Prada E, Tomaz C. Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en una muestra colombiana. *Rev Latinoam Psicol* 2004; 36:229-42.
47. Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 1998; 21:294-9.
48. Frank JE, Tomaz C. Enhancement of declarative memory associated with emotional content in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:1483-9.
49. Bertson GG, Sarter M, Cacioppo JT. Ascending visceral regulation of cortical affective information processing. *Eur J Neurosci* 2003; 18:2103-9.
50. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. *Estados Emocionales. Neurociencia y conducta*. Madrid: Prentice Hall, 2 ed, 1999: 635.
51. Laborit H. [Neurophysiological and biological bases of active and passive avoidance behaviors. Somatic consequences. Behavioral level. Semantic problems]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1975; 1:573-603.

52. Tornatzky W, Miczek KA. Behavioral and autonomic responses to intermittent social stress: differential protection by clonidine and metoprolol. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116:346-56.
53. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev* 2009; 89:535-606.
54. de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res* 2006; 40:550-67.
55. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:463-75.
56. Labar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:54-64.
57. American Psychiatric Association. *Electronic DSM-IV-TR plus*. Version 1.0 ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2000.
58. Kalueff AV. Neurobiology of memory and anxiety: from genes to behavior. *Neural Plast* 2007; 2007:78171.
59. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 1994; 371:702-4.
60. O'Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, Shajahan P, Ebmeier KP. Memory for emotional material: a comparison of central versus peripheral beta blockade. *J Psychopharmacol* 1999; 13:32-9.
61. 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.
62. Davis M. The role of the amygdala in emotional learning. *Int Rev Neurobiol* 1994; 36:225-66.
63. LeDoux JE. Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* 1993; 58:69-79.
64. Packard MG. Anxiety, cognition, and habit: A multiple memory systems perspective. *Brain Res* 2009. PMID: 19328775.
65. Pare D. Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Prog Neurobiol* 2003; 70:409-20.
66. Aston-Jones G, Shipley MT, Chouvet G, Ennis M, Van BE, Pieribone V, et al. Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. *Prog Brain Res* 1991; 88:47-75.
67. Power AE, Thal LJ, McGaugh JL. Lesions of the nucleus basalis magnocellularis induced by 192 IgG-saporin block memory enhancement with posttraining norepinephrine in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:2315-9.
68. Clayton EC, Williams CL. Noradrenergic receptor blockade of the NTS attenuates the mnemonic effects of epinephrine in an appetitive light-dark discrimination learning task. *Neurobiol Learn Mem* 2000; 74:135-45.
69. Do Monte FH, Canteras NS, Fernandes D, Assreuy J, Carobrez AP. New perspectives on beta-adrenergic mediation of innate and learned fear responses to predator odor. *J Neurosci* 2008; 28:13296-302.
70. Clark KB, Smith DC, Hassert DL, Browning RA, Naritoku DK, Jensen RA. Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 70:364-73.
71. Tomaz C, Frank JE, Conde C. Integrative function of the amygdala in emotional memory storage. *International Congress Series* 2003; 1250:335-46.
72. Frussa-Filho R, Ribeiro RA. One-trial tolerance to the effects of chlordiazepoxide in the elevated plus-maze is not due to acquisition of a phobic avoidance of open arms during initial exposure. *Life Sci* 2002; 71:519-25.
73. File SE, Zangrossi H, Jr. "One-trial tolerance" to the anxiolytic actions of benzodiazepines in the elevated plus-maze, or the development of a phobic state? *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 110(1-2):240-4.
74. Carvalho MC, brechet-Souza L, Masson S, Brandao ML. Changes in the biogenic amine content of the prefrontal cortex, amygdala, dorsal hippocampus, and nucleus accumbens of rats submitted to single and repeated sessions of the elevated plus-maze test. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38:1857-66.
75. Morris RW, Westbrook RF, Killcross AS. Reinstatement of extinguished fear by beta-adrenergic arousal elicited by a conditioned context. *Behav Neurosci* 2005; 119:1662-71.
76. Kurihara A, Suzuki H, Sawada Y, Sugiyama Y, Iga T, Hanano M. Uptake of propranolol by microvessels isolated from bovine brain. *J Pharm Sci* 1987; 76:759-64.
77. Pardridge WM, Sakiyama R, Fierer G. Blood-brain barrier transport and brain sequestration of propranolol and lidocaine. *Am J Physiol* 1984; 247(3 Pt 2):R582-R588.
78. Schweizer R, Roth WT, Elbert T. Effect of two beta-blockers on stress during mental arithmetic. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 105:573-7.
79. Gorman AL, Dunn AJ. Beta-adrenergic receptors are involved in stress-related behavioral changes. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45:1-7.
80. Agon P, Goethals P, Van HD, Kaufman JM. Permeability of the blood-brain barrier for atenolol studied by positron emission tomography. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43:597-600.
81. de Lange EC, Hesselink MB, Danhof M, de Boer AG, Breimer DD. The use of intracerebral microdialysis to determine changes in blood-brain barrier transport characteristics. *Pharm Res* 1995; 12:129-33.
82. McAinsh J, Cruickshank JM. Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther* 1990; 46:163-97.