

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 853 550**

51 Int. Cl.:

G16H 20/70 (2008.01)
G16H 30/20 (2008.01)
G06T 19/00 (2011.01)
A61B 5/055 (2006.01)
G09B 5/02 (2006.01)
G09B 9/00 (2006.01)
G16H 50/50 (2008.01)
G09B 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2012** **PCT/CA2012/001062**
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013** **WO13071417**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2012** **E 12850199 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021** **EP 2780848**

54 Título: **Entorno de realidad virtual tridimensional generado por ordenador para mejorar la memoria**

30 Prioridad:

16.11.2011 US 201161560647 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.09.2021

73 Titular/es:

BOHBOT, VERONIQUE, DEBORAH (100.0%)
77 Ave Mont-Royal O. 102
Montreal, QC H2T2S5, CA

72 Inventor/es:

BOHBOT, VERONIQUE, DEBORAH

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 853 550 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Entorno de realidad virtual tridimensional generado por ordenador para mejorar la memoria

Campo

La presente divulgación se refiere en general a un entorno de realidad virtual (RV) tridimensional (3D) generado por ordenador para mejorar la memoria.

Antecedentes

En la técnica anterior, los avances en las tecnologías informáticas y en los visualizadores gráficos de alta resolución impulsados por unidades de procesamiento de gráficos (GPU) se han usado para crear entornos de RV generados por ordenador en los que un usuario puede navegar a través de espacios virtuales - tales como salas, pasillos, plantas, edificios, calles, vecindarios, ciudades, paisajes, rutas de vuelo, etc. - interactuando con un control de navegación. A menudo, el usuario es capaz de seleccionar una vista en primera persona de tal modo que el usuario pueda tener la sensación de estar inmerso en el entorno virtual en el que el propio usuario está navegando. Esta tecnología se ha aplicado a diversos ámbitos de actuación, incluyendo los juegos de ordenador y los simuladores de vehículos.

Más recientemente, se han usado experimentalmente entornos 3D de RV generados por ordenador en ámbitos de actuación nuevos, incluyendo sistemas y procedimientos experimentales para ayudar a los usuarios a superar sus fobias. Por ejemplo, se han desarrollado sistemas de RV para ayudar a las personas a superar el miedo a volar haciendo que participen en un entorno de vuelo virtual controlado. En otro ámbito de actuación, se han usado entornos de RV 3D para ayudar a los pacientes a reducir su experiencia del dolor. Por ejemplo, se ha ayudado a las víctimas de quemaduras apartando su atención lejos del dolor haciendo que participen en un entorno de RV 3D, tal como un mundo de nieve virtual.

Sin embargo, se están explorando otros ámbitos de actuación más en los que se pueden utilizar entornos de RV 3D para ayudar a las personas. En particular, existe la necesidad de un entorno virtual 3D generado por ordenador para ayudar a las personas a mejorar su memoria. Como antecedentes de la técnica, Bohbot y col.: "Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task", *The Journal of Neuroscience*, vol. 27, n.º 38, 19 de septiembre de 2007 (19-09-2007), páginas 10078-10083 presenta correlaciones entre tareas de navegación virtual humana y cambios en la materia gris.

Sumario

El ámbito de la invención está definido por las reivindicaciones. Las siguientes realizaciones definen simplemente ejemplos, solo aquellos que caen dentro del ámbito de las reivindicaciones son parte de la invención. La presente divulgación está relacionada con un entorno virtual 3D generado por ordenador para mejorar la memoria y, más particularmente, la memoria espacial, temporal, espacio-temporal, de trabajo y a corto plazo.

En un aspecto, se proporciona un sistema implementado por ordenador para generar un entorno de realidad virtual (RV) 3D para mejorar la memoria (por ejemplo, memoria espacial, temporal, espacio-temporal, de trabajo y a corto plazo), que comprende: un módulo de control configurado para acceder a al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV que incluye una o más tareas de entrenamiento de memoria a realizar dentro de un entorno tridimensional (3D) navegable; y un motor de RV configurado para ejecutar el al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV con una salida a un visualizador, y una entrada desde un controlador de navegación interactiva. El sistema puede comprender además unos medios para realizar una o más exploraciones de la estructura y/o actividad del cerebro, con lo que se puede medir la eficacia del al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV en la selección como objetivo de una región seleccionada del cerebro. En una realización, el módulo de control está configurado para determinar qué módulo de entrenamiento de memoria de RV recuperar y ejecutar dependiendo de la eficacia medida de una sesión de entrenamiento de módulo de entrenamiento de memoria de RV previa en la selección como objetivo de una región seleccionada del cerebro.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento implementado por ordenador para generar un entorno de realidad virtual (RV) 3D para mejorar la memoria (por ejemplo, memoria espacial, temporal, espacio-temporal, de trabajo y a corto plazo). En una realización, el procedimiento comprende ejecutar al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV que incluye una o más tareas de entrenamiento de memoria a realizar dentro de un entorno tridimensional (3D) navegable; mostrar un entorno 3D navegable a través de una salida a un visualizador; y recibir una entrada desde un controlador de navegación interactiva. El procedimiento puede comprender además realizar una o más exploraciones de la estructura y/o actividad del cerebro, con lo que se puede medir la eficacia del al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV en la selección como objetivo de una región del cerebro. La determinación de qué módulos de entrenamiento de memoria de RV recuperar y ejecutar se puede hacer basándose en la eficacia medida de una sesión de entrenamiento de módulo de entrenamiento de memoria de RV previa en la selección como objetivo de una región seleccionada del cerebro.

A este respecto, antes de explicar con detalle al menos una realización del sistema y procedimiento de la presente

divulgación, se ha de entender que el presente sistema y procedimiento no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y a las disposiciones de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. El presente sistema y procedimiento es capaz de otras realizaciones y de ser puesto en práctica y llevado a cabo de diversas formas. Asimismo, se ha de entender que la fraseología y la terminología empleadas en el presente documento tienen fines descriptivos y no se deberán considerar como limitantes.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un diagrama de bloques esquemático de un sistema de acuerdo con una realización.

La figura 2 muestra un diagrama de flujo esquemático de un procedimiento de acuerdo con una realización.

Las figuras 3A a 3D muestran diversas exploraciones de IRMf de la actividad (las figuras 3A y 3B) y la materia gris (las figuras 3C y 3D) en el cerebro como resultado de realizar pruebas de memoria que disocian entre estrategias de navegación espacial y de respuesta de acuerdo con diversas realizaciones.

La figura 4 muestra un gráfico de correlación entre la prueba de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) que es sensible a la demencia y una prueba de aprendizaje en un grupo de adultos mayores sanos.

La figura 5 muestra un crecimiento dependiente de la experiencia en el hipocampo y el neocórtex de ratones entrenados en diferentes versiones de un laberinto.

Las figuras 6A y 6B muestran un procedimiento de aleatorización ilustrativo usando un procedimiento de aleatorización estratificado.

La figura 7 muestra una lista ilustrativa de diferentes módulos de entrenamiento de memoria de RV de acuerdo con una realización.

Las figuras 8A y 8B muestran capturas de pantalla ilustrativas tomadas de un módulo de tareas de discriminación.

La figura 9 muestra una vista superior ilustrativa de salas y una lista de objetos que hallar según es especificado por las tareas de discriminación.

Las figuras 10A y 10B muestran capturas de pantalla ilustrativas tomadas de módulos de entrenamiento de memoria de RV para tareas de discriminación y de memoria espacial.

La figura 11 muestra una vista superior ilustrativa de una clave de respuesta que tiene una lista de instrucciones que muestran la relación entre las ubicaciones de diversas salas que aprenden los participantes, que han de ser seguidas por los participantes.

Las figuras 12A y 12B muestran capturas de pantalla ilustrativas de un módulo de entrenamiento de memoria de RV para tareas de ubicación de objetos.

La figura 13 muestra un ejemplo ilustrativo de una vista superior de un entorno virtual con objetos para su uso con el módulo de entrenamiento de memoria de RV de las figuras 12A y 12B.

Las figuras 14A y 14B muestran capturas de pantalla ilustrativas de un módulo de entrenamiento de memoria de RV para tareas de Orden Espacio-Temporal.

Las figuras 15A - 15J muestran capturas de pantalla ilustrativas de un módulo de entrenamiento de memoria de RV para colocar lugares característicos en orden temporal en las tareas de Orden Espacio-Temporal.

Las figuras 16A y 16B muestran capturas de pantalla ilustrativas tomadas de módulos de entrenamiento de memoria de RV para tareas de navegación.

La figura 17 muestra un mapa de vista superior de una ciudad pequeña con lugares característicos enumerados desde un módulo de entrenamiento de memoria de RV para tareas de navegación de las figuras 16A y 16B.

La figura 18 muestra un módulo de entrenamiento de memoria de RV para una tarea de secuenciación de números y letras de acuerdo con una realización.

La figura 19 muestra un módulo de entrenamiento de memoria de RV para una tarea N-Back de acuerdo con una realización.

La figura 20 muestra un módulo de entrenamiento de memoria de RV para un módulo de cuenta hacia delante y hacia atrás de acuerdo con una realización.

La figura 21 muestra un módulo de entrenamiento de memoria de RV para otro módulo de cuenta hacia delante y hacia atrás de acuerdo con otra realización.

- La figura 22 muestra un módulo de entrenamiento de memoria de RV para memorizar números de tarjetas de colores encontradas a lo largo de una ruta de acuerdo con una realización.
- La figura 23 muestra un diseño experimental de acuerdo con una realización.
- 5 La figura 24 muestra una serie ilustrativa de pruebas de transferencia administradas antes y después del entrenamiento de memoria de acuerdo con una realización.
- La figura 25 muestra otra serie ilustrativa de pruebas de transferencia administradas antes y después del entrenamiento de memoria de acuerdo con otra realización.
- Las figuras 26A y 26B muestran dos pruebas de transferencia ilustrativas de acuerdo con otra realización más.
- La figura 27 muestra una prueba de transferencia de laberinto virtual 4 en 8 de acuerdo con una realización.
- 10 Las figuras 28A - 28C muestran diversas capturas de pantalla de una prueba de transferencia de orientación de acuerdo con una realización.
- Las figuras 29A y 29B muestran un diseño de una prueba de transferencia de ir/no ir de acuerdo con una realización.
- 15 La figura 30 muestra un diseño de una prueba de transferencia de tarea de aprendizaje de discriminación espacial concurrente de acuerdo con una realización.
- La figura 31 muestra cálculos ilustrativos de mejora porcentual de acuerdo con una realización.
- Las figuras 32A y 32B muestran resultados gráficos antes y después del entrenamiento de memoria para realizar diversas tareas en adultos mayores sanos.
- 20 Las figuras 33A y 33B muestran resultados gráficos antes y después del entrenamiento de memoria para realizar diversas otras tareas en adultos mayores sanos.
- Las figuras 34A muestran exploraciones de IRMf de actividad de IRMf aumentada en el HPC de adultos mayores sanos que se sometieron a entrenamiento de memoria de acuerdo con una realización y la figura 34B no muestra tal actividad de IRMf aumentada en los controles.
- 25 Las figuras 35A muestran exploraciones de IRM estructural de crecimiento inducido en el HPC (en el retículo) de adultos mayores sanos que se sometieron a entrenamiento de memoria de acuerdo con una realización según se mide por VBM. Además del crecimiento en el HPC, el entrenamiento de memoria indujo un crecimiento en áreas del cerebro por toda la neocorteza, incluyendo la corteza entorrinal, la corteza perirrinal, la corteza parahipocampal, la corteza orbitofrontal, la corteza occipital, la corteza parietal, la corteza temporal y otras regiones de la corteza frontal y el cuerpo amigdalino. La figura 35B no muestra tal crecimiento de IRM estructural aumentado en los controles.
- 30 Las figuras 36A - 36C muestran gráficos de barras del desempeño de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve durante el entrenamiento de memoria de RV de acuerdo con una realización.
- Las figuras 37A - 37B muestran gráficos de barras adicionales del desempeño de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve durante el entrenamiento de memoria de RV de acuerdo con una realización.
- 35 Las figuras 38A - 38C muestran gráficos de barras comparativos del desempeño antes y después del entrenamiento de memoria de RV en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve de acuerdo con una realización.
- Las figuras 39A - 39B muestran gráficos de barras comparativos para un grupo de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve en el entrenamiento de memoria de acuerdo con una realización.
- 40 Las figuras 40A - 40C muestran gráficos de barras del desempeño de un grupo de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve en el entrenamiento de memoria de acuerdo con una realización.
- La figura 41 muestra un ejemplo ilustrativo de un control de placebo que se puede usar.
- La figura 42 muestra ejemplos ilustrativos de exploraciones de IRM estructurales antes del entrenamiento de memoria de cuatro pacientes con Deterioro Cognitivo Leve.
- 45 Las figuras 43A y 43B muestran exploraciones de IRM funcionales antes del entrenamiento de memoria de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve y participantes adultos mayores Sanos, promedio del primer ensayo experimental. Las figuras no muestran actividad de IRMf alguna en el hipocampo antes del entrenamiento de memoria.
- La figura 44 muestra exploraciones de IRM funcionales después del entrenamiento de memoria menos IRM

funcionales antes del entrenamiento de memoria de dos pacientes con Deterioro Cognitivo Leve. Esta figura muestra la recuperación de la actividad de IRMf en el hipocampo de pacientes con disfunción en el hipocampo, tales como los pacientes con Deterioro Cognitivo Leve.

5 La figura 45 muestra un dispositivo informático genérico que puede proporcionar un entorno operativo adecuado para diversas realizaciones.

Descripción detallada

10 Como se ha hecho notar anteriormente, la presente divulgación se refiere a un entorno virtual 3D generado por ordenador para mejorar la memoria. Aunque el presente sistema y procedimiento se pueden usar para entrenar diferentes tipos de memoria, incluyendo memoria espacial, temporal, espacio-temporal, de trabajo y a corto plazo, el análisis a continuación se centra en entrenar la memoria espacial como ejemplos ilustrativos de diversas realizaciones.

15 Además, aunque los ejemplos de los artículos a recordar incluyen objetos, letras y dígitos, esto es ilustrativo y no se pretende que sea limitante. Por ejemplo, otras cosas que recordar pueden incluir rostros, animales, palabras, oraciones, historias, salas o lugares característicos, por ejemplo. Una vez más, no se pretende que esta lista de cosas que recordar sea limitante. Además, se podría usar cualquier estímulo sensorial, incluyendo estímulos auditivos, visuales, olfativos, somatosensoriales, motores, etc.

20 En la descripción a continuación, las referencias a tareas de discriminación pueden implicar una discriminación perceptiva en lugar de implicar la memoria. Sin embargo, se apreciará que la mejora de memoria espacial incluye diversos componentes importantes para la memoria espacial, tales como la percepción, la memoria temporal, espacio-temporal, de trabajo y a corto plazo. No se pretende que esta lista se limite a una definición o descripción semántica particular de memoria. Por ejemplo, los tipos de memoria descritos anteriormente incluyen diferentes definiciones de memoria tales como memoria relacional, memoria episódica, memoria semántica, memoria declarativa, memoria temporal. Esta no es una lista exhaustiva de los tipos de memoria, sino solo ejemplos para transmitir la amplitud de la definición de memoria.

25 Para los fines de la presente divulgación, las siglas enumeradas a continuación tienen el siguiente significado.

Lista de siglas

4/8VM:	Laberinto Virtual 4 en 8
EA:	Enfermedad de Alzheimer
BIS-11:	Escala de Impulsividad de Barratt 11
BOLD:	Dependiente del Nivel de Oxigenación de la Sangre
CSDLT:	Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente
NC:	Núcleo Caudado
TC:	Tomografía Computarizada
DST:	Prueba de Símbolos de Tipo Dígito
ET-CT:	Ensayos Experimentales - Ensayos de Control
FSAQ:	Cuestionario de Capacidades Espaciales Funcionales
FWHM:	anchura a media altura
GDS:	Escala de Depresión Geriátrica
HPC:	Hipocampo
INSECT:	Entorno Estereotáxico de Intensidad Normalizada para la Clasificación de Tejidos
DCL:	Deterioro Cognitivo Leve
MMSE:	Mini-Examen del Estado Mental
MoCA:	Evaluación Cognitiva de Montreal
IRM:	Obtención de Imágenes por Resonancia Magnética
NLS:	Secuenciación de Números y Letras
CP:	Control de Placebo
PSS:	Escala de Estrés Percibido
CdV:	Calidad de Vida
RAVLT:	Tarea de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey
Rdl:	Región de interés
ROCF:	Figura Compleja de Rey-Osterrieth
SEQ:	Cuestionario de Autoestima
SMIP:	Programa de Mejora de Memoria Espacial
E-R:	Estímulo-Respuesta
TONI-III:	Prueba de Inteligencia No Verbal III
VBM:	Morfometría Basada en Vóxeles
WAIS-R:	Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler
MT:	Memoria de Trabajo

Regiones del cerebro asociadas con la memoria

Los estudios controlados han mostrado que, con el fin de orientarnos y movernos de manera adaptativa dentro de un entorno nuevo, a menudo los seres humanos adoptan espontáneamente diferentes estrategias de navegación que dependen de diferentes partes del cerebro. Por ejemplo, para llegar a una ubicación objetivo, una persona puede usar una "estrategia de memoria espacial" aprendiendo las relaciones entre los lugares característicos del entorno (es decir, asociaciones estímulo-estímulo). Esta estrategia es una forma de memoria explícita basándose en un mapa cognitivo que permite llegar a un objetivo en una ruta directa desde cualquier dirección dada. Se ha mostrado que este tipo de navegación flexible depende de la región del hipocampo (HPC) del cerebro. Como alternativa, una persona puede navegar sin conocimiento de las relaciones entre los lugares característicos del entorno, sino usando, en su lugar, una serie de giros en puntos de decisión o con estímulos precisos (por ejemplo, girar a la izquierda en la esquina, entonces girar a la derecha después del parque, etc.). La repetición con éxito de esta última estrategia no espacial conduce a una "estrategia de respuesta" (asociaciones estímulo-respuesta) que se sabe que implica la región de núcleo caudado (NC) del cerebro, una forma de memoria implícita, automatización del comportamiento o hábito. Se mostró que la corteza frontal, otra región del cerebro, que está implicada en la memoria a corto plazo o la memoria de trabajo (es decir, retener información en múltiples fragmentos durante un tiempo limitado con el fin de que esta información esté disponible para un procesamiento de información adicional), la planificación, la toma de decisiones y la inhibición, está implicada en la modulación de qué estrategia se usa en un momento dado. Se ha mostrado que el cuerpo amigdalino, una región del cerebro implicada en las emociones, el estrés y el miedo, promueve estrategias de respuesta.

En un estudio previo, 50 participantes sanos jóvenes realizaron una tarea de navegación virtual (una "tarea de laberinto virtual") en un monitor de ordenador que se podría resolver usando una u otra de estas dos estrategias - es decir, la "estrategia de memoria espacial" o la "estrategia de respuesta". Los participantes tuvieron que aprender las ubicaciones de objetos ocultos al final de rutas que se extienden desde un laberinto radial. Se usó un ensayo de prueba que implicó la retirada de todos los lugares característicos para identificar a los participantes que adoptaron una estrategia espacial debido a que se predijo que solo este grupo mostraría un aumento en los errores. Basándose en el autoinforme y en el ensayo de prueba, se halló que aproximadamente la mitad de los participantes usaron espontáneamente la estrategia de respuesta. Estos cometieron menos errores en el ensayo de prueba y notificaron haber seguido un patrón de brazos abiertos y cerrados o una serie de direcciones (por ejemplo, tomar la segunda ruta a la izquierda, entonces tomar la siguiente a la izquierda) a partir de un estímulo o punto de partida dado. La otra mitad de los participantes usaron espontáneamente la memoria espacial (es decir, estos notificaron usando dos lugares característicos y no usaron un patrón de brazos abiertos y cerrados). El grupo que usó la memoria espacial cometió significativamente más errores en el ensayo de prueba y notificó el aprendizaje de las ubicaciones de los objetos objetivo en relación con múltiples lugares característicos. En este experimento, se halló que la estrategia de respuesta fue más eficiente que la estrategia de memoria espacial, como se pone de manifiesto por la presencia de una cantidad menor de errores y un tiempo menor para completar la tarea. Con entrenamiento adicional, el 40 % de las personas que usaron la estrategia de memoria espacial pasaron a la estrategia de respuesta, que es más eficiente, como se ha demostrado en ratas en estudios anteriores.

Se realizó un estudio de Obtención de Imágenes por Resonancia Magnética Funcional (IRMf) llevado a cabo durante las pruebas de memoria que mostró que la región del HPC del cerebro se activó significativamente solo en los estudiantes espaciales, mientras que la región del NC mostró una actividad sostenida significativa en los estudiantes de respuesta. Los estudiantes de respuesta no mostraron actividad alguna en el HPC. La Morfometría Basada en Vóxeles (VBM) se ha usado para identificar regiones del cerebro que varían conjuntamente con las estrategias de navegación usadas por los individuos. Los resultados mostraron que los estudiantes espaciales tenían significativamente más materia gris en el HPC y menos materia gris en el NC en comparación con los estudiantes de respuesta. Por otro lado, los estudiantes de respuesta tenían más materia gris en el NC y menos materia gris en el HPC. Además, la materia gris en el HPC estaba correlacionada negativamente con la materia gris en el NC, lo que sugiere una interacción competitiva entre estas dos áreas del cerebro. En un segundo análisis, se mostró que la materia gris de regiones de las que se sabe que están conectadas anatómicamente con el HPC, tales como el cuerpo amigdalino, las cortezas parahipocampal, perirrinal, entorrinal y orbitofrontal, varía conjuntamente con la materia gris en el HPC. En otras palabras, los estudiantes espaciales tenían más materia gris en el HPC pero estos también tenían más materia gris en la red de áreas conectadas anatómicamente descritas anteriormente, que incluían el cuerpo amigdalino y la corteza. Debido a que la materia gris baja en el HPC es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, así como lo son los déficits cognitivos en el envejecimiento normal y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos que afectan al HPC tales como Depresión, Trastornos Bipolares, Esquizofrenia, Trastornos por Estrés Postraumático, Diabetes, Adicción, Demencia, Enfermedad de Parkinson (con demencia) o cualquier otro trastorno que afecte a la memoria y al HPC, estos resultados tienen implicaciones importantes para los programas de entrenamiento cognitivo que tienen como objetivo la recuperación funcional en estas áreas del cerebro.

Deterioro de memoria

A través de muchos años de investigación en este campo, el inventor ha acabado por apreciar y reconocer la necesidad de desarrollar un sistema y procedimiento eficaz para mejorar la memoria para ayudar a proteger frente a, o a ralentizar, la degeneración del HPC y otras regiones del cerebro que tiene lugar con el envejecimiento normal y

con diversos deterioros cognitivos y enfermedades.

Estudios recientes han mostrado que la proporción porcentual de la población canadiense de más de 65 años aumentará del 11,6 % en 1991 al 16 % en 2016, y al 23 % en 2041. Para el año 2050, el 16 % de la población mundial tendrá más de 65 años. En los EE. UU., se espera que el 20 % de la población tenga más de 65 años en 2050 y en Japón, se espera que el 38 % de la población tenga más de 65 años en 2050. El Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento ha documentado una prevalencia actual del 8 % para la demencia en este grupo de ciudadanos de más de 65 años, y la prevalencia sube exponencialmente con la edad. Actualmente hay una incidencia de 60.000 nuevos casos de demencia cada año en Canadá. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, representando al menos el 65 % de los casos, o aproximadamente 200.000 personas en Canadá en 1998. Esta es gravemente discapacitante y una carga humana, social y económica grande. Todo esto hace que la prevención de la EA sea un problema de salud pública importante en Canadá y en muchas otras jurisdicciones, con un porcentaje creciente de personas de edad avanzada en su población.

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estado cognitivo intermedio entre el envejecimiento normal y la EA. Los pacientes con DCL sufren deterioros en la memoria subjetiva al tiempo que son funcionalmente autónomos. Aproximadamente el 44 % de los pacientes con DCL se recuperan. Sin embargo, los pacientes con DCL amnésico presentan deterioros de memoria y patología de EA. Las primeras regiones del cerebro en mostrar una patología de EA son la corteza entorrinal, el HPC y, con la progresión de la enfermedad, la neocorteza, que incluye la corteza frontal. Se halló que las reducciones en los volúmenes de HPC son buenos predictores de la EA consiguiente.

Resulta interesante que el HPC es una estructura que ha mostrado tener neurogénesis a lo largo de toda la esperanza de vida en roedores y en primates. Esta neurogénesis en el HPC es estimulada por paradigmas de aprendizaje y memoria que se mostró que aumentan la supervivencia celular en primates adultos. En este sentido, los paradigmas de aprendizaje y de memoria pueden ayudar a la supervivencia celular y al desarrollo de sinapsis en el HPC de pacientes con DCL al centrarse en la región misma en la que surge la patología.

Un número de estudios de intervención de la memoria han demostrado tener éxito en ayudar a aliviar los deterioros de memoria en pacientes con DCL. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han supuesto la implicación del HPC pero en la práctica no han probado su hipótesis con la obtención de imágenes del cerebro o sometiendo a prueba a pacientes con lesiones específicas del HPC. Los estudios de intervención de memoria que se dirigen al HPC pueden ser más eficaces para aliviar los síntomas del DCL.

Como se explicará con detalle adicional a continuación, el uso de la RV ha posibilitado la producción de paradigmas de entrenamiento y de memoria innovadores que han demostrado ser sensibles al entrenamiento de diversas regiones del cerebro. Basándose en estos hallazgos, el inventor ha desarrollado un programa de mejora de memoria espacial (SMIP) con una pluralidad de programas de entrenamiento diseñados para estimular el HPC y la corteza. Los resultados iniciales en adultos mayores sanos (con una edad de 59-75 años) mostraron que el SMIP mejoró la memoria, aumentó la actividad en el HPC e indujo el crecimiento en el HPC y la corteza, como se pone de manifiesto mediante la obtención de imágenes por resonancia magnética funcional y estructural. Además, los participantes hallaron que el SMIP era agradable y su similitud con los entornos de la vida real permitió una transferencia directa a sus vidas cotidianas. Los participantes testificaron ser más autónomos y tener una confianza mayor, lo que muestra que el SMIP fue útil para mejorar su calidad de vida. Por lo tanto, el inventor cree que SMIP es una herramienta prometedora para promover un envejecimiento saludable y reducir los síntomas asociados con el DCL.

Sistema y procedimiento para mejorar la memoria

Como se describirá a continuación con detalle con referencia a las figuras 1 a 41 adjuntas, el inventor ha desarrollado un entorno virtual 3D generado por ordenador para ejecutar una pluralidad de programas de entrenamiento de memoria que están diseñados para mejorar la memoria y las habilidades de navegación en diversas poblaciones, incluyendo participantes con DCL y sanos en relación con grupos de control de placebo (CP), y también mejorar la memoria y aumentar el flujo sanguíneo y la materia gris en el HPC en relación con los controles. Al ejercitar y desarrollar la región del HPC y otras regiones de su cerebro, los participantes son capaces de mostrar una mejora mensurable en su función de memoria.

Haciendo referencia a continuación a la figura 1, se muestra un diagrama de bloques esquemático de un sistema 100 de acuerdo con una realización ilustrativa, que no se pretende que sea limitante. Como se muestra, el sistema 100 incluye un almacenamiento de módulo de entrenamiento de memoria de realidad virtual (RV) y una base de datos de usuarios 110 conectados operativamente a un módulo de control 120. El módulo de control 120 está adaptado para conectarse operativamente a la base de datos 110 con el fin de acceder a los diversos módulos de entrenamiento y datos acerca de diversos usuarios o participantes. El módulo de control 120 también está conectado operativamente a un generador de módulos de entrenamiento de memoria de RV 130 para generar módulos de entrenamiento adicionales, como se describirá con más detalle más adelante. El módulo de control 120 está además operativamente conectado a un motor de RV 140 para crear un entorno de RV como se describe con más detalle a continuación. El motor de RV 140 está a su vez conectado operativamente a una interfaz de usuario de visualización de gráficos de RV 150, un controlador de navegación de RV y un altavoz de audio/micrófono de síntesis de voz 160. Estos diversos módulos se describirán a continuación con más detalle.

En una realización, el módulo de control 120 se puede alojar en un dispositivo informático genérico con un sistema operativo para ejecutar diversos módulos de software y los módulos de entrenamiento de memoria como se describe en el presente documento. Como se hace notar, el módulo de control 120 está adaptado para acceder a uno o más módulos de entrenamiento de memoria adecuados almacenados en la base de datos 110. La selección de qué módulo de entrenamiento de memoria se recupera para su ejecución puede ser determinada por el módulo de control basándose en el perfil de un usuario particular según está almacenado también en la base de datos 110 (se apreciará que los perfiles de usuario también se pueden almacenar en una base de datos separada en otro dispositivo de hardware, y no se pretende que la ubicación de almacenamiento de los perfiles de usuario y los módulos de entrenamiento de memoria sea limitante).

En una realización, el módulo de control 120 está adaptado para realizar un seguimiento del progreso de un usuario a través de un programa de entrenamiento de memoria. Basándose en el perfil inicial de un usuario y la realimentación obtenida durante el transcurso de un programa de entrenamiento de memoria, el módulo de control 120 puede determinar qué módulos de entrenamiento de memoria recuperar y ejecutar. Debido a que el entrenamiento se puede programar a lo largo de un número de semanas, meses o incluso años, el módulo de control 120 está configurado para realizar un seguimiento del progreso del entrenamiento para todos y cada uno de los usuarios o participantes. El módulo de control 120 también está configurado para realizar un seguimiento de qué módulos de entrenamiento de memoria se han usado para un usuario particular, y cuántas veces se ha usado un módulo de entrenamiento de memoria particular para el usuario particular.

En otra realización, el módulo de control 120 puede determinar si un módulo de entrenamiento de memoria particular ha sido ofrecido a, y ejecutado, por un usuario particular más de un número predeterminado de veces. Por ejemplo, el módulo de control 120 se puede configurar para limitar el número de repeticiones de cualquier módulo particular entre 3 y 5 repeticiones. Al limitar el número de veces que se repite un módulo de entrenamiento de memoria particular, el módulo de control 120 evita que el participante se base simplemente en una estrategia de respuesta o en una memoria implícita desarrollada a partir del hábito.

En una realización, el módulo de control 120 está conectado operativamente a un motor de RV 140 para generar un entorno de RV navegable para los módulos de entrenamiento de memoria. Por ejemplo, el motor de RV 140 se puede configurar para generar un entorno virtual 3D en una interfaz de usuario de visualización de gráficos de RV 150 para interactuar con un usuario. La interfaz de usuario 150 puede ser, por ejemplo, un visualizador de ordenador adecuado para generar una salida de gráficos a una tasa de actualización de tramas suficientemente alta para proporcionar a un usuario una sensación de movimiento a través de un entorno virtual 3D. Un controlador de navegación de RV 160 puede ser, por ejemplo, un ratón, palanca de mando, bola de seguimiento, caja de respuesta o teclas de dirección en un teclado para navegar dentro del entorno de RV.

En una realización, la interfaz de usuario 150 puede ser un tipo de visualización de gráficos proporcionada en una pantalla grande (por ejemplo, una pantalla de 3 metros de ancho que visualiza estímulos de percepción de profundidad 2D o 3D), en una sala totalmente negra, que produce un entorno 3D. Este también se puede visualizar en una pantalla de ordenador ordinaria o en cualquier tipo de visualizador computarizado (por ejemplo, una estación de juegos, Wii®, iPad®, iPhone®, Android®). Como alternativa, este se puede visualizar en gafas o gafas de tipo aviador de RV (no mostradas) que un usuario o participante puede llevar puestas alrededor de los ojos. En esta realización, cuando el usuario está llevando puesto el visualizador de gráficos y la visión periférica puede estar parcial o totalmente bloqueada, el usuario se puede sentir mucho más inmerso en el entorno de RV. Si las gafas o gafas de tipo aviador de RV están equipadas con acelerómetros para detectar el movimiento y la orientación, el usuario puede controlar la dirección de visión del entorno de RV simplemente moviendo su cabeza en la dirección en la que le gustaría ver. Esto se puede complementar con un sensor de navegación que se lleva puesto en las manos o piernas, o con un detector de posición corporal como el sistema Kinect® de Microsoft para iniciar el movimiento hacia una dirección particular.

En otra realización, el motor de RV 140 también está conectado operativamente a un altavoz de audio/micrófono de síntesis de voz 170 para facilitar la interacción de audio con el motor de RV 140 y el módulo de control 120. Por ejemplo, el altavoz/micrófono 170 se puede usar para proporcionar instrucciones al usuario durante el transcurso de un programa de entrenamiento de memoria, y también se puede usar para recibir respuestas, preguntas o comandos del usuario.

Al proporcionar un entorno de RV 3D, que además de una interfaz de usuario visual también puede incluir realimentación de movimiento e interacción de audio, el participante puede participar más plenamente en cada programa de entrenamiento de memoria. Además, el HPC es un área de asociación multimodal que recibe información auditiva, olfativa, somatosensorial así como visual. En este sentido, la estimulación multimodal dentro del dominio de la memoria espacial involucra completamente al HPC.

En otra realización, se puede proporcionar un casco de RV que puede incluir sensores para llevar a cabo mediciones de la actividad cerebral y que también puede incluir sensores para identificar qué regiones del cerebro son las más activas. Tales sensores se pueden usar para medir la actividad cerebral antes del entrenamiento, la actividad cerebral después del entrenamiento o la actividad cerebral durante el transcurso de la realización de una sesión de entrenamiento de memoria de RV.

En una realización, el módulo de control 120 se puede configurar para adaptar un programa de entrenamiento de memoria dependiendo de la realimentación obtenida de cada usuario que participa en un programa de entrenamiento de memoria. Por ejemplo, el módulo de control 120 puede determinar cuánto tiempo lleva a un usuario particular completar un módulo de entrenamiento de memoria dado, y cuántas tareas en cada módulo de entrenamiento se completan con éxito sin errores. El módulo de control 120 también puede recibir realimentación desde sensores que indican el nivel de actividad cerebral en regiones particulares del cerebro. Basándose en esta realimentación, el módulo de control 120 puede modificar el programa de entrenamiento para o bien aumentar o bien disminuir el nivel de dificultad de los módulos de entrenamiento de memoria seleccionados. El nivel de dificultad se puede aumentar, por ejemplo, aumentando el número de tareas, colocando un número mayor de objetos en un entorno de RV para su recuerdo, o haciendo que el entorno de RV sea más complejo con la adición de puertas, pasillos y rutas y la reducción de lugares característicos. De manera similar, el nivel de dificultad se puede disminuir reduciendo el número de tareas, usando menos objetos o haciendo que el entorno de RV sea menos complejo con más lugares característicos y un número reducido de puertas o rutas para la selección.

Además de la medición directa de los resultados del usuario al completar un módulo de entrenamiento de memoria, el módulo de control 120 puede obtener realimentación adicional haciendo participar directamente al usuario en la respuesta a preguntas después de completar un módulo de entrenamiento de memoria. Por ejemplo, el módulo de control 120 puede pedir al usuario que califique el nivel de dificultad percibido de un módulo de entrenamiento particular, y puede adaptar el programa de entrenamiento basándose en la realimentación directa del usuario.

En otra realización, el módulo de control 120 se puede configurar para recibir realimentación fisiológica, por ejemplo, pero sin limitarse a, frecuencia cardíaca, coherencia cardíaca, electroencefalograma (EEG), coherencia de EEG, medidas de niveles de actividad por detección de movimiento corporal o una exploración de IRM de la estructura y/o actividad del cerebro del participante durante o poco después de completar un módulo de entrenamiento de memoria. Como se describirá con más detalle a continuación, las áreas del cerebro que han sido estimuladas y activadas por el módulo de entrenamiento de memoria se pueden identificar resaltando el grado de actividad aumentada en una región particular de un cerebro medida con IRM en términos de materia gris y flujo sanguíneo. Por ejemplo, se podría usar una exploración de IRM para determinar la duración y frecuencia del módulo de entrenamiento.

En una realización, el módulo de control 120 puede generar módulos de entrenamiento nuevos para su uso en el programa de entrenamiento de memoria de un participante basándose en la realimentación recibida de un usuario durante el transcurso de su participación en el programa de entrenamiento de memoria. Por ejemplo, los nuevos módulos de entrenamiento se pueden basar en un entorno de RV que contiene un conjunto convencional de tareas, objetos, número de rutas, etc., que es necesario modificar para o bien aumentar o bien disminuir el nivel de dificultad. Tales módulos de entrenamiento de memoria personalizados se pueden almacenar en la base de datos 110 con el fin de ofrecerlos a un usuario particular basándose en su perfil individual. Basándose en la medición de cualquier mejora en los resultados, el módulo de control 120 determinará si los módulos de entrenamiento nuevos personalizados han sido más eficaces o menos eficaces. Con el transcurso del tiempo, basándose en la realimentación medida, el módulo de control 120 puede determinar en qué grado o bien aumentar o bien disminuir el nivel de dificultad para intentar optimizar el programa de entrenamiento de memoria. Sin embargo, se puede iniciar una anulación del módulo de control 120 si es necesario.

En otra realización, el módulo de control 120 puede incluir un entrenador virtual para proporcionar realimentación y entrenamiento a un participante que interacciona con un módulo de entrenamiento de memoria. En una realización, el entrenador virtual se puede representar como un avatar dentro del entorno de RV con el que puede interaccionar el usuario. Por ejemplo, el entrenador virtual puede aparecer al inicio de cada módulo de entrenamiento de memoria para proporcionar una guía verbal y/o de texto acerca de cómo el usuario debería realizar las tareas de entrenamiento de memoria en el módulo. De esta manera, el presente sistema y procedimiento pueden lograr unos desenlaces de entrenamiento mejores asegurando que el usuario realiza las tareas de entrenamiento de memoria según lo previsto.

De manera similar, en el transcurso de una sesión de entrenamiento de memoria, si pareciera que el usuario tiene dificultades, el entrenador virtual puede aparecer para proporcionar pistas y aliento para que el usuario continúe la sesión de entrenamiento de memoria. Tras completar una sesión de entrenamiento de memoria, el entrenador virtual puede proporcionar al usuario realimentación acerca de cómo fue su desempeño, y puede felicitar al usuario por hacerlo bien, o proporcionarle aliento y consejos acerca de cómo el usuario puede mejorar adicionalmente. Se apreciará que el avatar del entrenador virtual puede adoptar cualquier forma, incluyendo una representación digital o una fotografía de una persona conocida por el usuario, de tal modo que el usuario se sienta más cómodo interaccionando con el sistema. El avatar puede ser convencional o este puede ser de la elección del usuario, incluyendo un avatar personalizado de etnia, cultura, idioma, edad, sexo y apariencia física diferentes (en términos de características corporales físicas y vestimenta).

Haciendo referencia a continuación a la figura 2, se muestra un diagrama de flujo esquemático de un procedimiento 200 de acuerdo con una realización. Como se muestra, el procedimiento 200 comienza y, en el bloque 210, el procedimiento 200 ejecuta al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV que incluye una o más tareas de entrenamiento de memoria a realizar dentro de un entorno tridimensional (3D) navegable. El procedimiento 200

procede entonces al bloque 220, en el que el procedimiento 200 visualiza un entorno 3D navegable a través de una salida a un visualizador. El procedimiento 200 procede entonces al bloque 230, en el que el procedimiento 200 recibe una entrada desde un controlador de navegación interactiva.

En una realización, el procedimiento 200 procede hasta el bloque 240, en el que el procedimiento 200 realiza una o más exploraciones (por ejemplo, una exploración antes del entrenamiento, una exploración después del entrenamiento o una exploración durante el entrenamiento) de la estructura y/o actividad del cerebro, con lo que se puede medir la eficacia del al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV en la selección como objetivo de una región seleccionada del cerebro. El procedimiento 200 procede entonces al bloque 250, en el que el procedimiento 200 determina además qué módulo de entrenamiento de memoria de RV recuperar y ejecutar dependiendo de la eficacia medida de una sesión de entrenamiento de módulo de entrenamiento de memoria de RV previa en la selección como objetivo de una región seleccionada del cerebro.

El resto de la memoria descriptiva proporcionará un análisis detallado de una realización ilustrativa del presente sistema y procedimiento.

En una realización ilustrativa, se estableció una tarea de navegación virtual de laberinto virtual 4 en 8 (4/8VM) para servir para distinguir entre diferentes estrategias de aprendizaje. En la primera parte de la tarea, los participantes tuvieron que recuperar cuatro objetos al final de cuatro rutas abiertas de las ocho que se extienden desde una plataforma central. En la segunda parte, los objetos se colocaron en las rutas que estaban bloqueadas previamente y se pidió a los participantes que los recuperaran. Los estudiantes espaciales se distinguieron de los estudiantes de respuesta mediante ensayos de prueba en los que se retiraron los lugares característicos del entorno. Como se muestra en las figuras 3A y 3B, una tarea de IRMf confirmó que los participantes que emplearon estrategias espaciales mostraron una actividad aumentada en el HPC en relación con el valor basal, pero no así aquellos que usaron estrategias de respuesta. Más particularmente, las figuras 3A y 3B muestran regiones de actividad en el hipocampo (HPC) y el núcleo caudado (NC) halladas en el grupo de aprendizaje espacial y en el grupo de aprendizaje de respuesta, respectivamente. Los mapas t se superponen sobre el promedio anatómico de todos los participantes y se visualizan en el plano sagital y coronal. En la figura 3A, la actividad mostrada está en el HPC derecho cuando se contrastan las condiciones experimentales y de control del grupo de aprendizaje espacial menos las del grupo de aprendizaje de respuesta en la primera exploración ($x = 32$, $y = -12$, $z = -22$, $t = 4,17$). En la figura 3B, la actividad mostrada está en el NC derecho hallado en el grupo de aprendizaje de respuesta (la exploración 5) ($x = 14$ y $y = -8$, $z = 22$; $t = 4,04$). El grupo de respuesta, por otro lado, mostró una actividad aumentada sostenida en el NC.

La hipótesis de que las estrategias espaciales en el 4/8VM están asociadas con el HPC fue respaldada adicionalmente en un estudio de lesiones. Los pacientes fueron sometidos a prueba después de someterse a una resección quirúrgica unilateral del lóbulo temporal medial, que incluye el HPC, para el tratamiento de la epilepsia. En consonancia con resultados de IRMf anteriores, los estudiantes espaciales con daños en el HPC se vieron significativamente perjudicados en el 4/8VM en relación con los estudiantes de respuesta con un daño similar. Por lo tanto, las estrategias de respuesta implican un conjunto de circuitos neuronal que es independiente del HPC, mientras que las estrategias espaciales requieren críticamente hacer uso del HPC.

Neuroanatómicamente, los estudiantes espaciales tienen más materia gris en el HPC que los estudiantes de respuesta. En otro estudio, se obtuvieron treinta exploraciones de IRM anatómicas de participantes adultos jóvenes (edad promedio: 27,9). La Morfometría Basada en Vóxeles (VBM), un análisis completamente automatizado, reveló que la cantidad de errores en el ensayo de prueba, en el que se retiran todos los lugares característicos espaciales, está correlacionada significativamente con la densidad de materia gris en el HPC derecho. Más particularmente, la figura 3C muestra los análisis de regresión entre la densidad de materia gris (HPC y NC) y los errores cometidos por todo el grupo de participantes humanos adultos jóvenes mientras se realiza el ensayo de prueba. El lado derecho de la figura 3C muestra los resultados superpuestos sobre una IRM anatómica y visualizados en el plano sagital. La densidad de materia gris en el HPC derecho en el pico ($x = 24$, $y = -13$, $z = -20$; estadística $t = 3,55$) estaba correlacionada con estrategias de aprendizaje espacial ($r = 0,56$, $p < 0,005$; panel superior), mientras que la densidad en la cabeza del NC en el pico ($x = -14$, $y = 28$, $z = 4$; estadística $t = -4,33$) estaba correlacionada con estrategias de aprendizaje de respuesta ($r = -0,63$, $p < 0,005$; panel inferior). Aparte de una correlación negativa entre los errores de prueba y la cola del NC ($x = -26$, $y = -32$, $z = 3$; valor $t = -4,07$; con un coeficiente de correlación $r = 0,56$, $p < 0,005$), ninguna otra región del cerebro cruzó el umbral de significación corregida para comparaciones múltiples. Las barras verticales ilustran el rango de valores estadísticos t .

Resulta interesante que el grupo de respuesta tuvo la densidad de materia gris más baja en el HPC y la más alta en el NC. Estos hallazgos son consistentes con el estudio de los taxistas de Londres que mostró una correlación positiva entre el volumen del HPC posterior y la experiencia conduciendo un taxi. El presente sistema y procedimiento en este estudio es el primero en asociar el HPC a la navegación en adultos jóvenes sanos sin un conocimiento teórico y práctico particular.

Haciendo referencia a continuación a la figura 3D, se muestra un análisis de regresión de la densidad de materia gris de las RMI estructurales y las puntuaciones en ensayos de prueba de una tarea de aprendizaje de discriminación espacial concurrente en adultos mayores sanos. Los resultados muestran que la densidad de materia gris en el HPC

derecho en el pico ($x = 25,4$, $y = -38,5$, $z = -4,6$; estadística $t = 3,55$) estaba correlacionada significativamente con puntuaciones más altas en los ensayos de prueba de la tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente, una tarea que requiere el uso de una estrategia de memoria espacial. Otras áreas del cerebro que estaban correlacionadas con la memoria espacial incluyen la circunvolución fusiforme y la corteza frontal, sin embargo, estos picos no cruzan el umbral estadístico después de la corrección de Bonferroni para todo el volumen.

Un estudio ha mostrado que una proporción mayor de adultos humanos mayores usan estrategias de respuesta que sugieren cambios a lo largo de la esperanza de vida. Se halló que el 85 % de los niños ($N = 243$, edad media: 8,0) usaron estrategias de memoria espacial espontánea en contraposición al 47,4 % en adultos jóvenes ($N = 175$, edad media: 25,1) y el 39,3 % en adultos mayores ($n = 112$, edad media: 66,4) ($X^2 = 64,49$, $p < 0,0001$). Se hallaron resultados similares en pacientes con DCL. De los tres pacientes con DCL sometidos a prueba, dos usaron espontáneamente una estrategia de respuesta y uno usó una estrategia espacial. Aunque el tamaño de la muestra es bajo, la proporción de estrategias espaciales y de respuesta es similar a la de la población adulta mayor sana. La investigación realizada en adultos jóvenes no mostró relación alguna entre la experiencia de juego previa y el desempeño de la memoria espacial, lo que sugiere que es poco probable que la experiencia con videojuegos explique los cambios a lo largo de la esperanza de vida. En resumen, los datos sugieren que, a diferencia de los niños, existe evidencia de un uso creciente de estrategias de respuesta a lo largo de la esperanza de vida. Esto concuerda con un estudio de memoria en el que la obtención de imágenes de PET reveló cambios relacionados con la edad hacia el uso de NC en adultos mayores en relación con el HPC en adultos jóvenes.

El uso de estrategias de respuesta en adultos mayores sanos puede estar asociado con un mayor riesgo de demencia. Se mostró que una materia gris de HPC baja es un predictor de la conversión de DCL a EA. Debido a que las estrategias espaciales están asociadas con una materia gris de HPC aumentada, estas también se pueden asociar con un riesgo de EA reducido. Los resultados en el laboratorio del inventor respaldan esta hipótesis:

La figura 4 ilustra gráficamente un análisis de correlación en 85 adultos mayores (edad media = 66,6 años) que muestra una correlación negativa entre la MoCA y las estrategias de memoria espacial ($R^2 = 0,0439$, $p < 0,05$). Esto sugiere que los adultos mayores que emplean estrategias espaciales tienen una mejor cognición global y que los participantes que emplean estrategias de respuesta tienen las puntuaciones peores en la prueba de MoCA, lo que es indicativo de un mayor riesgo de demencia.

La correlación de la memoria espacial con la materia gris de HPC notificada con VBM en seres humanos adultos se replicó en un estudio colaborativo de obtención de imágenes de ratones con el laboratorio del inventor, en el que el entrenamiento de memoria espacial en ratones adultos indujo el crecimiento en los campos de CA del HPC, mientras que este no fue el caso con el entrenamiento de estímulo-respuesta.

En la figura 5 se muestra un contraste de VBM *post mortem* entre exploraciones de IRM de siete teslas de ratones entrenados en la versión espacial de una tarea de Laberinto Acuático de Morris (LAM) frente a exploraciones de IRM de ratones entrenados en la versión de respuesta (LAM con indicaciones de respuesta). Un grupo de ratones recibió el entrenamiento convencional de memoria espacial de la tarea de Laberinto Acuático de Morris, en la que se podían usar lugares característicos visuales externos alrededor del laberinto para hallar una plataforma de escape oculta. Otro grupo recibió entrenamiento de respuesta, en el que la plataforma de escape se indicaba mediante una bandera y los lugares característicos externos se ocultaban detrás de una cortina. Después de cinco días de entrenamiento, los ratones fueron sacrificados, se les inyectó un agente de contraste y se exploraron en un escáner de IRM de 7 teslas. El crecimiento en el HPC de los estudiantes espaciales se etiqueta en azul. El crecimiento en el neoestriado de los alumnos de respuesta se identifica en rojo. Los resultados mostraron un aumento significativo en la materia gris de HPC en el grupo espacial (un 12 % en la circunvolución dentada del HPC y un 16 % en la capa CA1 de HPC) y un aumento significativo en la materia gris estriatal en el grupo de respuesta (un 11 % en el NC y en el putamen). Obsérvese que el NC y el putamen, que forman el neoestriado en los seres humanos, se fusionan en una estructura denominada el neoestriado en los roedores. Los análisis de citoarquitectura no mostraron diferencia alguna en los recuentos de cuerpos celulares. Sin embargo, la figura inferior muestra un aumento significativo en el etiquetado de GAP-43 en la circunvolución dentada del HPC en los ratones entrenados en las versiones espaciales en relación con los ratones entrenados con LAM con indicaciones de respuesta y de control. GAP-43 está presente en terminales presinápticas y es evidencia de crecimiento axonal. El estudio con ratones sugiere que el aprendizaje espacial promueve el crecimiento de materia gris en el HPC y que este no es caso con el aprendizaje de respuesta.

En otras palabras, ciertos tipos de aprendizaje, tales como el aprendizaje de respuesta, no afectan a la materia gris de HPC. El vínculo causal entre el entrenamiento de memoria espacial y el crecimiento en la materia gris de HPC mostrado en el presente caso e inferido previamente en un estudio de VBM humano proporciona evidencia de respaldo para un programa de intervención basado en la memoria espacial.

Las líneas de evidencia anteriores apuntan a la necesidad de disociar las estrategias de aprendizaje espacial y de respuesta con el fin de seleccionar como objetivo específicamente el HPC en un programa de mejora cognitiva. Estudios anteriores sugieren que más del 60 % de las personas de edad avanzada sanas y de los pacientes con DCL usarán, de forma espontánea, estrategias de respuesta. En este sentido, los programas de intervención cognitiva basándose en el entrenamiento de memoria que no disocian las estrategias pueden o no involucrar al HPC. En el caso de que se involucrara a otras regiones del cerebro, tales como el NC, el procedimiento de intervención podría tener mucho menos impacto sobre la mejora de la evolución de la EA. Por lo tanto, en una realización, en la

intervención propuesta el SMIP se puede basar en tareas que se ha mostrado que son sensibles a la función de una región específica del cerebro, tales como el HPC.

En una realización, pacientes con DCL y controles sanos eran parte de uno de dos grupos: el grupo experimental (de SMIP) o el grupo de CP. Estos se asignaron a un grupo de forma aleatoria usando un procedimiento de aleatorización estratificado como se muestra en la figura 6. Los participantes se asignan a un grupo de forma aleatoria usando un procedimiento de aleatorización estratificado (Friedman, Furberg y DeMets, 1998), con un tamaño de bloque de cuatro para que el número de participantes en los dos grupos se equilibre después de cada conjunto de cuatro participantes. Usando una función de Excel, por ejemplo, se generan números aleatorios entre 0 y 1 para cada participante en un conjunto de cuatro participantes. Estos se clasifican entonces en orden ascendente y son asignados a un grupo por el ordenador basándose en su rango. Por lo tanto, las asignaciones de los participantes serán completamente impredecibles.

Los grupos estaban equilibrados en términos de sexo, edad y educación. El proceso de aleatorización se realiza dentro de cada combinación de estos factores (estrato), es decir, se generan diferentes secuencias de asignación de grupos para cada estrato. Por lo tanto, dentro de cada grupo clínico (adultos con DCL y mayores sanos), los participantes de cada una de las cuatro categorías (Mujeres frente a Hombres, con nivel de educación alto o con nivel de educación bajo) se asignan al azar al entrenamiento o a la condición de control. Basándose en el criterio de la agencia gubernamental de Canadá Statistics Canada, se considera que una persona tiene un nivel de educación alto si ha completado más de 11 años de educación escolar formal.

En la figura 6B se muestra una tabla que representa el proceso de aleatorización estratificado.

Un asistente de investigación que no está implicado en este proyecto específico está a cargo del proceso de aleatorización. La asignación tiene lugar cuando se establece contacto por primera vez con los participantes para una entrevista telefónica. El estudio es de doble ciego: ni el participante ni los asistentes de investigación que administran las pruebas antes y después de la transferencia neuropsicológica saben a qué grupo está asignado el participante. La única persona que tiene esta información es el asistente de investigación que administra el entrenamiento. Se toma precaución adicional para que no se divulgue información alguna acerca de las sesiones de entrenamiento, debido a que el entorno de laboratorio es compartido tanto por el responsable del entrenamiento como por los asistentes de investigación. Además, se pide a los participantes que no hablen de tema alguno relacionado con su entrenamiento con otros miembros de la investigación en el laboratorio.

Haciendo referencia a continuación a la figura 7, se muestra una lista ilustrativa de diferentes módulos de entrenamiento de memoria de RV de acuerdo con una realización. En un experimento ilustrativo, estos módulos de entrenamiento de memoria de RV se administraron en 16 sesiones de una hora de duración, dadas a lo largo de ocho semanas.

Las tareas virtuales que forman el programa de entrenamiento y las pruebas de transferencia descritas a continuación se construyeron usando un editor de juego 3D denominado Unreal Tournament Editor 2003 (UT2003, Epic Games). Este editor de juego se seleccionó basándose en la disponibilidad para el inventor, y será entendido por los expertos en la materia que también se podrían usar otros motores, editores 3D o gráficos 2D para generar el entorno virtual.

El editor de juego 3D permitió el diseño de entornos virtuales 3D realistas que varían en tamaño, desde salas pequeñas hasta ciudades complejas y paisajes de exteriores, utilizando una rica gama de texturas. La investigación previa en roedores y una investigación llevada a cabo en el laboratorio del inventor muestran que los individuos sanos pasan de estrategias espaciales a estrategias de respuesta con la repetición o práctica aumentada. En consecuencia, con el fin de mantener la estimulación del HPC, es crítico que los participantes entrenen en entornos novedosos con el fin de evitar el aprendizaje de hábitos basado en estímulo-respuesta, que ya no requiere hacer uso del HPC. En este sentido, el inventor pasó una serie de años desarrollando y validando diferentes entornos virtuales (véase la figura 7 para un conjunto ilustrativo de 46 programas de entrenamiento diferentes) en los que es necesario memorizar las posiciones relativas de objetos, lugares característicos o salas.

En una realización, el programa de entrenamiento se compone de 16 sesiones de entrenamiento de memoria espacial de una hora administradas a los participantes dos veces por semana durante el transcurso de ocho semanas (se apreciará que estas sesiones podrían ser más cortas o se podrían tomar como un régimen de entrenamiento regular durante el resto de la vida de una persona para mantener la aptitud del cerebro, por lo que las sesiones de entrenamiento de memoria espacial no se limitan a período de tiempo alguno). Durante estas sesiones, los instructores se reúnen con los participantes de forma individual en una sala tranquila desprovista de distracciones. Los participantes se sientan frente a un ordenador y se les dan instrucciones antes de empezar sus tareas. El nivel de dificultad se ajusta para cada participante empezando con tareas muy fáciles (carga de memoria baja, región de exploración más pequeña) y progresando a un nivel más complejo (carga de memoria más alta, regiones progresivamente más grandes y más complejas que explorar) solo cuando los participantes alcanzan unos criterios.

Haciendo referencia a continuación a las figuras 8A y 8B, se muestran capturas de pantalla ilustrativas tomadas de

módulos de entrenamiento de memoria de RV seleccionados para tareas de Discriminación. En este módulo de entrenamiento, se pide a los participantes que busquen diversas formas (a la izquierda) u objetos (a la derecha) de un número cada vez mayor de salas, por ejemplo, "halle el cuadrado negro en la sala amarilla" o "halle el coche azul en la sala negra" a lo largo de ocho entornos de complejidad creciente (aumentan el número de salas y el de objetos en las salas). Con el progreso, las demandas cognitivas y de atención aumentan gradualmente. El aprendizaje se mide en términos de latencias para hallar objetos objetivo. Esta fase prepara a los participantes para los módulos de entrenamiento en memoria de RV para la fase de Discriminación y de Memoria espacial que sigue. La figura 9 muestra una vista superior ilustrativa de las salas y una lista de objetos que hallar como se especifica en la Tabla A continuación.

Tabla A

Tareas de discriminación	
4salasobjetos	Latencia
(Sala naranja) Lápiz	
(Sala roja) Lata de 7 up	
(Sala azul) Batería	
(Sala roja) Hongo	
(Sala verde) Pala	
(Sala azul) Espada	
(Sala roja) Canoa	
(Sala verde) Silla	
(Sala naranja) Tenedor	
(Sala azul) Taza	
(Sala verde) Aguja	

En una realización, se requiere que los participantes busquen y ubiquen formas u objetos (por ejemplo, hallar el coche azul, hallar el cuadrado rojo) a lo largo de ocho entornos de complejidad creciente, en los que el número de salas y objetos en las salas aumenta - véanse las figuras 8 y 9 para obtener detalles adicionales.

En otra realización, los participantes comienzan participando en la exploración de un entorno de apariencia realista. Estos han de ubicar objetos o salas específicos y recordar sus posiciones exactas. Se pide a los participantes que reproduzcan una vista superior del entorno, incluyendo o bien los objetos en este o bien la distribución de sus salas. Se ha demostrado previamente que recordar las posiciones relativas de los objetos en una sala, desde una perspectiva diferente, requiere hacer uso del HPC.

Las figuras 10A y 10B muestran capturas de pantalla ilustrativas tomadas de módulos de entrenamiento de memoria de RV para tareas de Discriminación y de Memoria Espacial. En este ejemplo ilustrativo, los participantes han de ubicar objetos o salas y recordar su posición exacta. A medida que los participantes progresan en las tareas, la carga de memoria y la dificultad aumentan a lo largo de 10 entornos diferentes. A medida que los participantes progresan, se les presenta un número creciente de objetos, entornos más complejos o una lista más compleja de instrucciones que completar de forma secuencial. Se pide a los participantes o bien que reproduzcan una vista superior del entorno (incluyendo los objetos en este o la posición relativa de las salas) o bien que sigan un conjunto de instrucciones con respecto a cosas que hacer en las salas. Los ensayos se administran hasta que los participantes han colocado todos los objetos en su posición correcta o hasta que estos han alcanzado un máximo de ensayos. El aprendizaje se mide en términos de errores en la colocación de objetos y latencias a las ubicaciones y objetos objetivo.

En otra realización, se coloca a los participantes en una sala y se les presenta una serie de objetos colocados sobre una mesa. Se da instrucciones a los participantes para que examinen y aprendan la ubicación precisa de estos objetos tal como se ven desde la totalidad de los cuatro lados de la mesa. Se ha demostrado previamente que recordar las posiciones de los objetos sobre una mesa requiere hacer uso del HPC. La figura 11 muestra una vista superior de un entorno virtual adecuado. La Tabla B a continuación proporciona un ejemplo ilustrativo de una lista de instrucciones que han de ser seguidas por los participantes.

Tabla B

Lista de instrucciones
1. Acabas de llegar a casa.
2. Pon tus llaves en la mesa frente a ti.
3. Cuelga tu chaqueta en el armario a tu derecha.
4. Ve a la COCINA y coge algo de leche.
5. Dirígete a la SALA DE ESTAR y enciende la televisión.
6. Echa un vistazo a tu colección de setas en el INVERNADERO.
7. Toma uno de los libros sobre la mesa pequeña en la BIBLIOTECA.
8. Prepárate una tostada en la COCINA.
9. Halla el kit de costura en el DORMITORIO AMARILLO.
10. Repara el sombrero de copa en la ENTRADA PRINCIPAL.

11. Lávatte las manos en el CUARTO DE BAÑO con el jabón en el lavabo.
12. Halla el asiento sin plato ni vaso en el COMEDOR.
13. Da de comer a los peces en el acuario.
14. Toca algo de música en el piano en la BIBLIOTECA.
15. Echa un vistazo a la chimenea en la SALA DE ESTAR.
16. Enciende el ventilador en el DORMITORIO ROJO.
17. Acuéstate en el DORMITORIO AMARILLO.

Las figuras 12A y 12B muestran capturas de pantalla ilustrativas de un módulo de entrenamiento de memoria de RV para tareas de Ubicación de Objetos. En el presente caso, los participantes han de recordar la ubicación de los objetos (arriba) o las formas (abajo) colocados sobre una mesa. A continuación, se pide a los participantes que reproduzcan una vista superior de los objetos sobre el tablero de la mesa proporcionados a los participantes. Los ensayos se administran hasta que los participantes han colocado todos los objetos en su posición correcta o hasta que se ha alcanzado un máximo de cuatro ensayos. La cantidad de objetos o formas aumenta a medida que los participantes progresan en las tareas. El aprendizaje se mide en términos de errores, como se determina por la diferencia en la distancia entre la ubicación real y observada de un objeto. La carga de memoria y la dificultad aumentan a lo largo de 20 entornos virtuales diferentes.

En una realización, se ha seleccionado un número máximo de ensayos para cualquier módulo de entrenamiento de memoria de RV dado de cuatro, de tal modo que la repetición no conduzca a los participantes a depender menos del uso de la región del HPC de sus cerebros y más de la región del NC. Aunque se prefiere un máximo de cuatro ensayos, establecer un máximo de dos a seis ensayos puede seguir teniendo el efecto deseado de centrarse en la región del HPC para el ejercicio.

Haciendo referencia a continuación a la figura 13, se muestra un ejemplo ilustrativo de una vista superior de una hoja de puntuación y una lista de objetos que incluyen: 1. Una bola azul; 2. Un triángulo rojo; y 3. Un cuadrado amarillo, para colocar en las tareas de Ubicación de Objetos. Esta tarea mide la capacidad del participante para hacer un mapa mental del espacio que incluye todos los elementos en ese espacio (por ejemplo, los objetos) y sus relaciones. Esta actividad conecta directamente con la realización del uso de una estrategia de memoria espacial.

En otra realización, se examina la capacidad de los participantes para recordar una secuencia de objetos y ubicaciones vistos previamente (es decir, memoria para el orden temporal, un componente de la memoria que depende del HPC). Se ha demostrado previamente que recordar cuándo se experimentó un evento requiere hacer uso del HPC. En las figuras 14A y 14B se muestran capturas de pantalla ilustrativas de un módulo de entrenamiento de memoria de RV para tareas de orden espacio-temporal. En el presente caso, los participantes se desplazan a lo largo de una ruta predeterminada desde la cual son visibles objetos o ubicaciones (por ejemplo, lápiz, pala, iglesia, zoológico). Mientras se desplazan a lo largo de una ruta recta, los participantes han de recordar los objetos o ubicaciones en el orden en el que estos se presentaron al participante. Los ensayos se administran hasta que los participantes han enumerado todos los objetos o ubicaciones en su orden temporal correcto o hasta que se ha alcanzado un máximo de cuatro ensayos. El aprendizaje se mide en términos de errores. La carga de memoria y la dificultad aumentan con la cantidad de objetos que recordar a lo largo de cuatro entornos. En otro ejemplo, las figuras 15A - 15J muestran capturas de pantalla ilustrativas de un módulo de entrenamiento de memoria de RV para colocar lugares característicos en orden temporal en las tareas de orden espacio-temporal.

En otra realización, los participantes exploran entornos que varían en tamaño, desde un pueblo pequeño hasta un paisaje urbano grande que contiene múltiples lugares característicos. Después de una exploración de 20 a 30 minutos, los participantes han de llegar a las ubicaciones objetivo (por ejemplo, un cine) y recordar su posición con respecto a otros lugares característicos dentro del entorno. Se ha demostrado previamente que recordar las posiciones de los lugares característicos en una ciudad virtual requiere hacer uso del HPC. Las figuras 16A y 16B muestran capturas de pantalla ilustrativas tomadas de módulos de entrenamiento de memoria de RV para tareas de navegación. Los participantes aprenden la ubicación de objetos o lugares característicos mientras se exploran entornos. El tamaño de los entornos a explorar aumenta a medida que los participantes progresan con éxito en las tareas.

Módulos de entrenamiento adicionales

Se puede alentar a los participantes a entrenar su memoria a corto plazo ocupando su atención con las demandas de la memoria de trabajo (MT), tales como contar hacia atrás de 3 en 3 desde 1000. Basándose en estos resultados, el inventor propone una diversidad de tareas de MT que pueden activar regiones del lóbulo frontal. Estas tareas de MT usan los mismos entornos virtuales que el SMIP para dar cuenta de las demandas visomotoras del entrenamiento, y consisten en el mismo número de sesiones y la misma duración de tarea que el SMIP. Como ejemplo ilustrativo, se presenta a los participantes cinco tipos de tareas de MT como se muestra en las figuras 18 - 22.

En una realización, se requiere que los participantes realicen un seguimiento de, y repitan posteriormente, una secuencia de números y letras. Esta tarea es ampliamente aceptada como una medida de la MT y de la capacidad de MT. En un estudio previo, el desempeño de una tarea de NLS auditiva se asoció con la activación en áreas del

cerebro previamente vinculadas a la MT, en concreto, la corteza premotora, la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal posterior. En el presente módulo de entrenamiento, se pide a los participantes que sigan una línea amarilla a través de las salas. A lo largo de la línea hay paneles con o bien un número o bien una letra. Como se muestra en la figura 18, se pide a los participantes que sigan la línea amarilla a través de las salas. A lo largo de la línea hay paneles con o bien un número o bien una letra. Cuando los participantes tocan el panel, el panel desaparece y aparece el siguiente. Se pide a los participantes que recuerden la secuencia a medida que avanzan y, cuando llegan al final de la sala, se les pide que escriban toda la secuencia en el orden de presentación (por ejemplo, P3AH79J5). Si los participantes cometen un error en la secuencia, se les pide que rehagan esa sala específica hasta que se haya aprendido la secuencia correcta. La tarea requiere el uso de la memoria de trabajo en lugar de la memoria espacial y el desempeño se mide mediante ensayos según criterios. Esta tarea se puede facilitar cuando sea necesario (por ejemplo, para pacientes con DCL) reduciendo el número de paneles que recordar.

En otra realización, se pide a los participantes que sigan una línea amarilla a través del entorno. A lo largo de la línea hay paneles con una letra de la A a la Z en orden aleatorio. Cuando los participantes tocan un panel, el panel desaparece y aparece el siguiente. Como se muestra en la figura 19, se pide a los participantes que sigan la línea amarilla a través del museo. A lo largo de la línea hay paneles con una letra de la A a la Z. Se pide a los participantes que señalen cuándo una letra presentada es la misma que la letra presentada 1, 2 o 3 paneles antes. La tarea requiere el uso de la memoria de trabajo. Esta tarea se puede facilitar cuando sea necesario (por ejemplo, para pacientes con DCL) reduciendo el número de paneles entremetidos o colocando varios paneles idénticos en una fila. Un metaanálisis de estudios de obtención de neuroimágenes N-Back halló una activación consistentemente robusta en las regiones corticales frontal y parietal en los participantes que realizan la tarea. Hallazgos similares confirman que el desempeño de la tarea N-Back tanto en hombres como en mujeres da como resultado la activación de la circunvolución frontal superior, la circunvolución frontal media, la circunvolución frontal inferior y el lóbulo parietal inferior. Además de la tarea de NLS y N-Back, la tarea de control incluye tres variaciones de ejercicios de suma y de resta básicos que requieren la MT.

En otra realización, se pide a los participantes que sigan la línea amarilla alrededor de la mesa en el sentido de las agujas del reloj desde la posición inicial. A lo largo de la línea hay círculos blancos. Se pide a los participantes que resten el número tres en cada círculo, empezando desde el número 1000 (la figura 20). La complejidad de esta tarea puede aumentar según sea necesario pidiendo a los participantes que resten números más grandes a medida que hallen círculos blancos. Una vez que los participantes han rodeado la mesa, se pide a estos que vuelvan a rodear la mesa, pero esta vez restando cuatro de su último número. Se pide a los participantes que repitan el proceso una vez más, esta vez restando seis, y que den el número final cuando hayan terminado. La tarea requiere el uso de la memoria de trabajo.

En otra realización, se pide a los participantes que sigan la línea amarilla a lo largo del medio de la carretera o pasillo. Como se muestra en la figura 21, se pide a los participantes que caminen por el medio de la carretera. A partir del número 100, se les pide que resten dos cada vez que pasen por un farol a la izquierda y que sumen tres cada vez que pasen por un farol a la derecha. Se pide a los participantes que den un número final una vez que hayan llegado al final de la carretera. La tarea requiere el uso de la memoria de trabajo.

En otra realización, como se muestra en la figura 22, se pide a los participantes que sigan la línea amarilla a través de la ciudad. A lo largo de la ruta hay paneles verdes, rojos y amarillos. A medida que los participantes caminan por la ruta, se les pide que lleven la cuenta del número de paneles de cada color. A intervalos por toda la ciudad, se pide a los participantes que den su recuento total de cada panel de color. La tarea requiere el uso de la memoria de trabajo. Dos de estas tareas se pueden describir como tareas dobles, una como una forma de conmutación de tareas. Se ha mostrado que tales tareas activan las cortezas parietal y prefrontal dorsolateral.

Módulos de entrenamiento alternativos

En otra realización, se da entrenamiento de control de placebo a los participantes con el fin de abordar factores no específicos relacionados con el SMIP, tales como la navegación al laboratorio, la interacción social con los experimentadores y la estimulación cognitiva general.

La investigación de IRMF previa indica que un control adecuado para las tareas de memoria espacial implica una tarea de control que evita que los participantes repasen relaciones espaciales ocupando su atención con una tarea. Este tipo de tarea de control no conduce a actividad en el HPC, incluso cuando esta se basa en un entorno virtual. Basándose en estos resultados, se modeló un "control de placebo de entrenamiento educativo" a partir de estudios en la literatura. Este control consiste en el mismo número de sesiones y la misma duración de tarea que el SMIP. Este implica un enfoque de entrenamiento basado en el aprendizaje en el que los participantes usan ordenadores para ver programas educativos en DVD sobre naturaleza, culturas y ciencia.

En cada una de las 16 sesiones de una hora, los participantes ven un programa de 50 minutos. Después de ver el vídeo, los participantes completan tests escritos. Estos tests implican preguntas relacionadas con el conocimiento de contenido presentado por el DVD en esa sesión. Este protocolo usa estimulación audiovisual presentada en un ordenador, como el SMIP, que da cuenta de las demandas de atención visual del entrenamiento. Este protocolo

sigue la tarea de control de placebo con éxito usada previamente. Por ejemplo, se mostró que el desempeño de los participantes en el grupo de control de placebo y en el grupo de control sin contacto (CSC) fue equivalente. Los participantes que se sometieron a la condición de entrenamiento experimental mostraron mejoras significativamente mayores en las medidas cognitivas en comparación con los que realizaron la condición de control de placebo.

5

Tabla C

Diseño Experimental	
Experimental Sanos: Sesiones 1 a 4 DCL: Sesiones 1 - 4 incluyendo IRM	Control de Placebo Sanos: Sesiones 1 a 4 DCL: Sesiones 1 - 4 incluyendo IRM
Pruebas de Transferencia Equilibradas para el orden de administración, hora del día (a.m. frente a p.m.) en la que los participantes son sometidos a prueba en cada grupo	
(continuación)	
Sesión 1: Pruebas neuropsicológicas, 4/8VM, Orientación en la Ciudad Virtual Sesión 2: Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios autoadministrados Sesión 3: Sesión de Exploración Simulada. Tarea administrada: Ir/No Ir Sesión 4: exploración de IRMf - tarea administrada: Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente	Sesión 1: Pruebas neuropsicológicas, 4/8VM, Orientación en la Ciudad Virtual Sesión 2: Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios autoadministrados Sesión 3: Sesión de Exploración Simulada. Tarea administrada: Ir/No Ir Sesión 4: exploración de IRMf - tarea administrada: Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente
Entrenamiento	
16 Mejora de Memoria Espacial, Temporal y de Trabajo de una hora	16 Control de Placebo de una hora
Pruebas de Transferencia Se proporcionan diferentes versiones de todas las pruebas de navegación virtual y pruebas neuropsicológicas, equilibradas para la versión administrada antes o después del entrenamiento	
Sesión 1: Pruebas neuropsicológicas, 4/8VM, Orientación en la Ciudad Virtual Sesión 2: Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios autoadministrados Sesión 3: Sesión de Exploración Simulada. Tarea administrada: Ir/No Ir Sesión 4: exploración de IRMf - tarea administrada: Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente	Sesión 1: Pruebas neuropsicológicas, 4/8VM, Orientación en la Ciudad Virtual Sesión 2: Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios autoadministrados Sesión 3: Sesión de Exploración Simulada. Tarea administrada: Ir/No Ir Sesión 4: exploración de IRMf - tarea administrada: Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente

Tabla D

1. Parque Small
2. Centro comercial Seaview
3. Central de taxis
4. Restaurante Louie's
5. Restaurante Ewe & Lamb
6. Pub Mulligan's
7. Multimags
8. Restaurante Kirin
9. Tienda de periódicos
10. Dollarama
11. Banco Desjardins
12. Big Burger
13. IGA

En otra realización, se usa una tarea computarizada de 4/8VM para investigar las estrategias espontáneas usadas por los participantes y también para investigar el impacto del SMIP sobre la adquisición de la tarea en términos de errores y tiempo que lleva completar la tarea. Los participantes han de hallar cuatro objetos ocultos en un laberinto radial de ocho brazos, como se describe más adelante. Se entrena a los participantes hasta satisfacer el criterio, asegurando el aprendizaje en todos los participantes. Como se muestra en la figura 27, en la Parte 1, los participantes recuperan 4 objetos al final de 4 rutas disponibles de las 8 que se extendían desde una plataforma central. En la Parte 2, los participantes recuerdan qué rutas ya habían visitado y las evitan con el fin de hallar los 4 objetos restantes. Los lugares característicos que rodean al aparato del laberinto proporcionan indicaciones de orientación. La tarea se usa para disociar estrategias: espacial frente a respuesta, con el uso de un ensayo de prueba durante la cual se retiran todos los lugares característicos y se levanta un muro con el fin de ocultar el paisaje. Solo los participantes que aprendieron a hallar los objetos con una estrategia de respuesta (secuencia de

10

15

giros a la derecha o a la izquierda desde una única posición inicial) se desenvuelven bien. Las personas que aprendieron la ubicación de los objetos objetivo con respecto a los lugares característicos cometen errores en el ensayo de prueba. Por lo tanto, el ensayo de prueba se usa para disociar entre estrategias espaciales y de respuesta. Las medidas de aprendizaje incluyen errores de memoria de referencia (es decir, ir por la ruta equivocada por primera vez), errores de memoria de trabajo (es decir, entradas a una ruta visitada previamente) y latencias.

En otra realización, los participantes exploran una ciudad que contiene ocho lugares característicos, como se muestra en la figura 28, tales como una piscina, una tienda minorista, un cine, etc., durante 20 minutos durante los cuales el experimentador verifica que cada lugar característico de la ciudad virtual se haya visitado al menos dos veces. A esto le siguen seis ensayos en los que el participante comienza en uno de los ocho lugares característicos y se le pide que llegue a un objetivo particular usando la ruta más corta posible. La capacidad de generar una ruta directa es una indicación de las capacidades de aprendizaje espacial basándose en un mapa cognitivo que se forma en la fase de exploración de 20 min. La desviación de la ruta tomada con respecto a la ruta más corta posible es la variable dependiente. Las medidas de aprendizaje incluyen longitudes de ruta y latencias a ubicaciones objetivo.

En otra realización, se administra una tarea de ir/no ir que consiste en tres partes durante una sesión de exploración de IRM "Simulada" de práctica con el fin de permitir que los participantes practiquen a tumbarse inmóviles y reducir las tasas de exclusión debido a artefactos de movimiento. En la primera parte, a los participantes se les presentan seis caminos uno por uno, tres de los cuales contienen un objeto. Tras la cuarta presentación, se da a los participantes a elegir entre entrar y no entrar en cada uno de los seis caminos. Esta etapa asegura que los participantes hayan aprendido qué caminos contienen un objeto y cuáles están vacíos. En la segunda parte, los caminos previos se presentan en pares, como se muestra en las figuras 29A - 29C. En la Parte 1 mostrada en la figura 29A, los participantes visitan 6 caminos, uno por uno, 3 de los cuales contienen un objeto. Tras la 4ª presentación, los participantes eligen entrar en un camino o no si estos no creen que el mismo contenga un objeto. En la Parte 2 mostrada en la figura 29B, se presentan pares de caminos (la figura superior). Los participantes han de elegir el camino que contiene un objeto. Esta parte disocia la capacidad de usar el aprendizaje espacial dependiente del hipocampo del aprendizaje de respuesta. En esta parte, las personas que aprendieron la ubicación de objetos objetivo usando una estrategia de respuesta (por ejemplo, cuando veo la torre, tomo el camino de la izquierda) cometerán errores (debido a que, con el aprendizaje en la Parte 1, el objeto objetivo también estaba ubicado a la izquierda de la torre). Sin embargo, las personas que aprendieron la relación espacial entre el camino que contiene el objeto objetivo y el entorno, no cometerán errores (por ejemplo, recuerdo que este camino particular no contenía el objeto, por lo que elijo el otro (a la derecha)). Por último, en la Parte 3 mostrada en la figura 29C, se presentan todos los caminos, los participantes han de ubicar todos los objetos (la figura inferior, que muestra el laberinto a vista de pájaro, que nunca es visto por el participante desde esta perspectiva). Dentro de cada uno de estos pares, un camino contiene un objeto y el otro está vacío. Los participantes han de elegir el camino que contiene un objeto. Esta parte disocia el aprendizaje relacional dependiente del HPC del aprendizaje no relacional. El aprendizaje se mide en términos de latencias así como de errores.

Haciendo referencia a continuación a la figura 30, en una realización, se presenta una Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente (CSDLT) durante una sesión de IRMf como una tarea de RV en la que participantes sanos y con DCL han de hallar un objeto objetivo entre un par de brazos presentados simultáneamente, dentro de un laberinto radial de 12 brazos. Uno de estos dos brazos contiene un objeto ubicado en un hoyo al final del brazo, mientras que este no es el caso con el otro brazo. Los participantes pueden conocer la posición de los brazos que contienen objetos haciendo referencia al paisaje realzado con montañas, árboles, desierto, oasis, que rodea el laberinto. En la primera etapa, los participantes reciben múltiples ensayos para aprender la ubicación de seis objetos, presentados en seis pares diferentes de brazos. El ensayo de prueba implica recombinar los pares de brazos para que los participantes se enfrenten a tener que hallar el objeto en un par novedoso. Si los participantes recuerdan la posición del objeto con respecto a los lugares característicos del entorno, estos se desenvolverán bien en los ensayos de prueba. Por otro lado, si los participantes codificaron la posición de los objetos usando una estrategia de respuesta (por ejemplo, cuando veo la torre, voy a la izquierda), se desenvolverán de forma deficiente en los ensayos de prueba. Esta tarea particular se modeló en pos de una tarea usada en roedores que mostraron deterioros selectivos en la fase de recombinación en roedores de edad avanzada y que estaban correlacionados con una reducción en la actividad de las neuronas CA3 en un estudio de obtención de imágenes FOS. En resumen, la ventaja de estas pruebas sobre la mayoría de las pruebas de memoria espacial existentes en la literatura es que estas permiten que todos los participantes de la investigación aprendan las tareas hasta satisfacer el criterio, dando cuenta de este modo de los cambios (no cognitivos) desconcertantes en el afecto, la motivación, la percepción o el control motor asociados con la senescencia.

Además de estas pruebas, el intervalo de dígitos hacia atrás y hacia delante de la WAIS-III, que es una medida de la función ejecutiva dependiente de la corteza frontal, se usa para supervisar beneficios potenciales de las tareas de SMIP. En total, la batería cognitiva se distribuye en dos sesiones separadas con el fin de dar cuenta de los efectos de la fatiga. Cada sesión tiene una duración de entre dos y tres horas, incluyendo pausas de descanso. Además, los participantes se someten a una Exploración Simulada mientras se realiza la sesión de ir/no ir y una sesión de explotación de IRMf mientras se realiza la CSDLT.

Exploración simulada con tarea de Ir/No Ir: Antes de las dos exploraciones funcionales y estructurales (antes y después del SMIP), los participantes toman parte en una sesión de exploración simulada con un escáner de 0 teslas.

El escáner se usa para duplicar la experiencia de exploración real, incluyendo los sonidos oídos y la presentación de estímulos visuales, pero sin exposición alguna a campos magnéticos. Estas sesiones simuladas se usan para detectar la claustrofobia, el uso apropiado de la manipulación de botones y como una sesión de práctica para la exploración real. La Tarea Ir/No Ir, descrita anteriormente, implica aprender la ubicación de objetos objetivo explorando caminos presentados, uno de cada vez. De forma concurrente con la tarea experimental, los participantes también han de completar, alternativamente, dos tareas de control, con el fin de simular la situación de aprendizaje de la exploración de IRMf. A los participantes se les dice que realizarán dos tareas mientras estén en el escáner: la tarea "Experimental" y la tarea "Aleatoria" (tarea de control visomotor). Ambas tareas se establecen en diferentes entornos virtuales. Una diferencia importante entre las dos tareas es que la posición de los objetos se puede aprender en la tarea experimental, mientras que los objetos se colocan en brazos aleatorios en la tarea de control. Los paneles que indican "Experimento" o "Aleatorio" se colocan en los entornos virtuales y se presentan a los participantes durante aproximadamente cinco segundos al comienzo de cada ensayo.

En otra realización, se pide a los participantes que naveguen en un entorno diferente al usado en la tarea experimental. Se les pide que recuperen objetos en un laberinto radial de 12 brazos; sin embargo, se les dice que no es posible predecir la ubicación de los objetos debido a que estos son asignados aleatoriamente por el programa. Además, se pide a los participantes que cuenten hacia atrás de 3 en 3 desde 1000 con el fin de evitar el repaso de las ubicaciones de objetos aprendidas en los ensayos experimentales. Esta tarea de control es idéntica a la tarea experimental en términos de sus componentes visuales y motoras, difiriendo solo en las demandas mnemotécnicas de las ubicaciones de objetos. Por lo tanto, esta es una tarea de control muy eficiente que aisló con éxito la actividad de HPC y de NC en un protocolo previo.

Las diversas pruebas de transferencia que se pueden llevar a cabo para probar la eficacia del entrenamiento de memoria, como se ha descrito anteriormente con referencia a las figuras 25 - 30, por ejemplo, son opcionales y puede que no sea necesario usarlas.

Resultados

Después de completar los módulos de entrenamiento de memoria de RV como se ha descrito anteriormente, se sometió a prueba a los participantes en busca de mejoras en su memoria espacial atribuibles al entrenamiento, centrándose en ejercitar la región del HPC del cerebro. Los cálculos para determinar las mejoras porcentuales se pueden resumir como sigue:

PI: Porcentajes de Mejora:

$$PI = AI / \text{Promedio (et1, et2, ct1, ct2)} * 100$$

AI: Mejoras Absolutas:

$$AI = (\text{Promedio (et1n - et2n)}) - (\text{Promedio (ct1n - ct2n)})$$

et1: Transferencia Experimental 1
et2: Transferencia Experimental 2
ct1: Transferencia de Control 1
ct2: Transferencia de Control 2
n1: sujeto 1, n2: sujeto 2, ...

En los cálculos anteriores, las puntuaciones de Mejora Absoluta no permiten comparaciones entre tareas, debido a que estas representaban valores que diferían en escala y unidades de medida. Por ejemplo, la MoCA se midió sumando puntuaciones, mientras que la tarea de Orientación se midió como longitudes de ruta y latencias. En este sentido, los promedios de cada tarea se pueden agrupar para ambos grupos y ambos puntos de tiempo y dividir las AI por esta agrupación promedio para obtener una mejora porcentual (PI) que representa una medida de la mejora comparable a lo largo de las tareas independientemente de las unidades de medida o de la escala que reflejan las mismas.

Tras analizar los resultados de la actividad de entrenamiento, se halló que solo hubo mejoras significativas específicas de la memoria espacial en el grupo experimental. Los datos demográficos y de los participantes y su función cognitiva global, presentados en la Tabla 1, muestran que los grupos experimental y de control fueron similares. Las tablas 2-3 muestran los resultados visualizados en términos de mejora porcentual, para que se puedan realizar comparaciones de prueba a prueba.

Las mejoras observadas se calcularon en relación con el desempeño del grupo de control de placebo (el grupo de CP se usará en el futuro). Es importante destacar que no hubo mejora alguna en las pruebas neuropsicológicas de la memoria verbal y de la función ejecutiva que demostrara la especificidad del SMIP para la memoria espacial. Una prueba t pareada (calculada en RANGOS debido al tamaño de muestra bajo) reveló un efecto de SMIP significativo en la reducción de errores en el 4/8VM [$t = 4,64$, $p < 0,001$], acortando rutas para lograr ubicaciones objetivo específicas en la tarea de orientación [$t = 2,94$, $p < 0,01$] y mejor recuerdo en la ROCF [$t = -2,36$, $p < 0,05$] (véanse las figuras 32A y 32B).

Haciendo referencia a continuación a la figura 32A, se muestran gráficos de entrenamiento de memoria antes y después de la RV ilustrativos basándose en el error de distancia media porcentual en la tarea de Orientación para los grupos Experimental y de Control. En el presente caso, el error de distancia medio porcentual representa la distancia adicional recorrida en comparación con la distancia más corta necesaria para llegar a la ubicación objetivo. Las barras indican el error típico de la media (ETM).

Haciendo referencia a continuación a la figura 32B, se muestran gráficos antes y después del entrenamiento de memoria de RV ilustrativos para una puntuación de Recuerdo Diferido (retardo de 30 min) en la prueba de Figuras Complejas de Rey-Osterrieth para los grupos Experimental y de Control. Las barras indican el error típico de la media (ETM).

Además, los ensayos hasta satisfacer el criterio y los errores de prueba en la CSDLT mostraron unas mejoras significativas [$t = 3,16$, $p < 0,01$ y $t = -6,08$, $p < 0,000$ respectivamente] (véanse las figuras 33A y 33B).

La figura 33A muestra gráficos antes y después del entrenamiento de memoria de RV ilustrativos para el número total de ensayos requeridas para alcanzar unos criterios especificados (11 entradas sin error de /12) en la Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente para los grupos Experimental y de Control. Las barras indican el error típico de la media (ETM).

La figura 33B muestra gráficos antes y después del entrenamiento de memoria de RV ilustrativos para el porcentaje de respuestas correctas en todos los ensayos de prueba para la Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente para los grupos Experimental y de Control. Las barras indican el error típico de la media (ETM).

El hecho de que los participantes de control no exhibieran tales mejoras muestra que estas no fueron causadas por un mero "efecto de aprendizaje" inducido por la repetición de las pruebas. En su lugar, las mejoras halladas en el grupo experimental estaban relacionadas con el SMIP y eran específicas de la memoria espacial. Además, los cuestionarios autoadministrados mostraron un efecto significativo del SMIP en la reducción del estrés percibido [$t = -2,52$, $p < 0,05$]. Esto es interesante a la luz de resultados que muestran que los adultos mayores sanos con estrés inferior, cortisol inferior, locus de control superior y autoestima superior también tienen una materia gris aumentada en el HPC. Por lo tanto, el entrenamiento de memoria espacial puede aumentar la confianza y reducir el estrés relacionado con la navegación cotidiana, según es testificado por los participantes en el estudio y, a su vez, esto puede conducir a una materia gris de HPC aumentada.

Haciendo referencia a continuación a las figuras 34A y 34B, estas muestran un contraste ilustrativo entre exploraciones de IRM funcionales después del entrenamiento y exploraciones de IRM funcionales antes del entrenamiento de participantes adultos mayores sanos en (A) el grupo del programa de mejora de memoria espacial (SMIP) y (B) controles. Las figuras muestran un aumento más extenso de la activación en el cerebro en el grupo que recibió el SMIP en comparación con los controles. En particular, el grupo de SMIP experimental muestra aumentos en la actividad de IRMf en el HPC de antes a después del entrenamiento de memoria, así como aumentos en la actividad en otras áreas de la corteza después del entrenamiento, mientras que el grupo de control no muestra tales cambios en el HPC o en otra parte.

El SMIP condujo a una materia gris de HPC aumentada en el grupo experimental. Se contrastaron las exploraciones de IRM antes y después del SMIP. Se puede observar un crecimiento visible en el HPC en el grupo experimental pero no en el de control, como se muestra en las figuras 35A y 35B ($t = 1,64$, $p < 0,05$, sin corregir). Haciendo referencia a continuación a las figuras 35A y 35B, se puede usar la Morfometría Basada en Vóxeles (VBM) para contrastar exploraciones de IRM estructurales después del entrenamiento con exploraciones de IRM estructurales antes del entrenamiento de participantes adultos mayores sanos en (A) el grupo del programa de mejora de memoria espacial (SMIP) y (B) controles. La figura 35A muestra aumentos en la materia gris en el HPC (en el retículo) y varias áreas de corteza solo en el grupo que recibió el SMIP. Es importante destacar que la corteza entorrinal, que es una de las primeras regiones en mostrar patología de enfermedad de Alzheimer junto con el HPC, también mostró un crecimiento como resultado del SMIP. Además, el SMIP condujo a una materia gris aumentada en otras áreas del cerebro, tales como la región de corteza entorrinal, la región de corteza perirrinal, la región de corteza parahipocampal, la región de corteza orbitofrontal, la región de corteza temporal, la región de corteza parietal, la región de corteza occipital, la región de corteza frontal y la región de cuerpo amigdalino. El grupo de control no muestra tales cambios de IRM estructurales entre las dos exploraciones.

Haciendo referencia a continuación a las figuras 36A - 36C, se muestran ejemplos ilustrativos del desempeño de tres participantes con DCL en el grupo de SMIP. Porcentaje correcto en la tarea de Discriminación. La totalidad de los 3 participantes con DCL hallaron todos los objetos objetivo en las 9 salas. Porcentaje correcto en la Discriminación y la memoria Espacial durante el último ensayo. El participante 1 alcanzó los criterios en 4 ensayos (TTC = Ensayos Hasta Satisfacer los Criterios) y el participante 2 alcanzó los criterios en 3 ensayos. El participante 3 no alcanzó los criterios, sin embargo, el desempeño fue superior al 70 % en el último ensayo. Porcentaje correcto en el último ensayo de la tarea Ubicación de Objetos. Todos los participantes colocaron correctamente los objetos en las condiciones de 2, 4, 6 y 8 objetos y alcanzaron los criterios.

Haciendo referencia a continuación a las figuras 37A y 37B, se representa gráficamente el desempeño de los

participantes con DCL en el SMIP. La figura 37A muestra un porcentaje correcto promedio en el último ensayo de la tarea de Orden Espacio-Temporal con el número promedio de ensayos requeridos para alcanzar los criterios. La totalidad de los 3 participantes con DCL recordaron los objetos en la secuencia correcta en la condición de 4 objetos, sin embargo, solo los participantes 1 y 2 completaron la condición de 6 objetos. Un participante con DCL que realizó la versión ligera de SMIP solo realizó la condición de 4 objetos. Con el fin de adaptar la prueba a todos los pacientes, se usó una versión "ligera" de las pruebas para un participante experimental (de SMIP) y un participante con DCL de control (de CP). La versión ligera implicó los mismos entornos que los descritos en los procedimientos, pero con menos objetos o lugares que recordar. La figura 37B muestra el porcentaje correcto en el hallazgo de la ubicación objetivo en la tarea de Navegación. El participante 3 no recibió la tarea de navegación de la isla por falta de tiempo, pero este participante sí completó la tarea de navegación en la ciudad pequeña.

Haciendo referencia a continuación a las figuras 38A - 38C, se muestran gráficos de barras de un participante con DCL en las Pruebas de Transferencia. En la figura 38A, se muestra el porcentaje de ubicaciones objetivo halladas en la tarea de Orientación. A diferencia de los participantes sanos que hallan el 100 % de los objetivos, el paciente con DCL que se sometió a prueba halló un 20 % de ubicaciones objetivo en la ciudad virtual durante las pruebas antes del SMIP. El mismo paciente halló el 100 % de las ubicaciones objetivo durante las pruebas posteriores al SMIP. En la figura 38B, se observan resultados similares con la CSDLT e Ir/No Ir (no mostradas) en las que el participante no pudo alcanzar los criterios antes del SMIP y alcanzó los criterios después del SMIP. Es importante destacar que, en la figura 38C, el ensayo de prueba de la CSDLT indicó que el participante con DCL aprendió la relación espacial entre la ubicación objetivo y los lugares característicos del entorno, un proceso que se ha mostrado previamente que requiere la función del hipocampo. Los beneficios subjetivos mostraron que el participante apreció enormemente el SMIP: "Me siento más esperanzado. Siento que ahora tengo las herramientas. Me digo a mí mismo que he de parar y preguntarme: "¿A dónde vas?".

Resulta interesante que los cambios relacionados con el entrenamiento de la MT en la actividad cortical entre los adultos jóvenes han mostrado una correlación entre las disminuciones en la activación y el desempeño mejorado en una tarea doble 69, lo que sugiere una automatización de las respuestas. Es importante destacar que estas tareas de MT son un complemento excelente para el SMIP descrito en el presente documento. Se creó una versión más sencilla de la tarea de control para garantizar que todos los participantes con DCL sean capaces de realizarla. La viabilidad de estas tareas de memoria de trabajo se evaluó en un participante con DCL y los resultados mostraron que el participante se desenvolvió con un desempeño por encima del 75 % en todas las tareas.

Las figuras 39A y 39B muestran el desempeño de un participante con DCL en tareas de Memoria de Trabajo. La figura 39A muestra el desempeño en la Secuenciación de Letras y Números con un número creciente de paneles y dificultad. El participante recordó una secuencia de al menos 4 paneles con un desempeño correcto al 75 %. La figura 39B muestra la tarea N-Back de N - 1 con números decrecientes de paneles idénticos de forma sucesiva y una dificultad creciente. El participante fue capaz de recordar con éxito una sucesión vista previamente de paneles idénticos cuando se presentaron hasta 2 paneles de forma sucesiva. Estas figuras muestran que los participantes con DCL son capaces de realizar las tareas de control de placebo.

Las figuras 40A - 40C muestran el desempeño de un participante con DCL en tareas de Memoria de Trabajo. La figura 40A muestra una cuenta hacia atrás y hacia adelante de 3 en 3 desde 1000 alrededor de la mesa con 8 paradas. Los participantes tienen un desempeño correcto al 100 % a lo largo de todos los niveles de dificultad sometidos a prueba. La figura 40B muestra la suma y la resta de 10 a 100 de acuerdo con la ubicación de un farol (a la izquierda o a la derecha). La figura 40C muestra la memorización de números de cartas de colores que se encuentran a lo largo de una ruta con un número creciente de paneles y dificultad. Estas figuras muestran que los participantes con DCL son capaces de realizar las tareas de control de placebo.

Los resultados preliminares también muestran que los participantes tanto con DCL como sanos pueden lograr con éxito la tarea de control de placebo con puntuaciones superiores al 70 % de corrección, confirmando la viabilidad de la tarea de control de placebo (la figura 40B).

La figura 41 muestra un ejemplo ilustrativo de un control de placebo que se puede usar opcionalmente. A modo de ejemplo, una tarea de placebo puede implicar ver de forma pasiva un documental. Se pide a un participante que mire atentamente un DVD educativo de 50 minutos sobre naturaleza, culturas y ciencias en un ordenador y se le dice que tendrá que responder un cuestionario al final. Al final de la película, se le da un cuestionario escrito que incluye 10 preguntas. Para cada pregunta, este ha de elegir la respuesta o respuestas correctas entre las cuatro opciones posibles. Las preguntas varían en cuanto a su nivel de dificultad y se centran en la información que se presentó en la película. El experimentador puntúa el cuestionario. Si los participantes cometieron algunos errores, el experimentador proporciona las respuestas correctas con una explicación y da retroinformación al participante acerca del número de errores. El desempeño en una tarea se mide por el porcentaje de respuesta correcta a los cuestionarios.

La figura 42 muestra ejemplos ilustrativos de exploraciones de IRM estructurales antes del programa de mejora de memoria espacial (SMIP) de cuatro pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Estas diapositivas muestran que los pacientes se exploraron con éxito con IRM antes del SMIP. Basándose en los resultados de comportamiento preliminares, se espera que se muestre un aumento en la materia gris del hipocampo después del Programa de

Mejora de Memoria Espacial (SMIP).

Las figuras 43A y 43B muestran exploraciones de IRM funcionales antes del entrenamiento de participantes con Deterioro Cognitivo Leve y participantes Sanos, promedio del primer ensayo experimental. La totalidad de los cuatro participantes con DCL realizaron la CSDLT en el escáner. Esta diapositiva muestra la falta de actividad de IRMf en el HPC durante la CSDLT en ambos grupos. Basándose en los resultados de comportamiento preliminares en pacientes con DCL, se espera que se muestre un aumento significativo en la actividad de IRMf del HPC después del Programa de Mejora de Memoria Espacial (SMIP) según se halla en los participantes sanos, como se muestra en la figura 44.

El presente sistema y procedimiento se puede poner en práctica en diversas realizaciones. Un dispositivo informático configurado de forma adecuada, y las redes, dispositivos, software y firmware de comunicaciones asociados, pueden proporcionar una plataforma para habilitar una o más realizaciones como se ha descrito anteriormente. A modo de ejemplo, la figura 45 muestra un dispositivo informático genérico 4400 que puede incluir una unidad central de procesamiento ("CPU") 4402 conectada a una unidad de almacenamiento 4404 y a una memoria de acceso aleatorio 4406. La CPU 4402 puede procesar un sistema operativo 4401, un programa de aplicación 4403 y datos 4423. El sistema operativo 4401, el programa de aplicación 4403 y los datos 4423 se pueden almacenar en la unidad de almacenamiento 4404 y cargarse en la memoria 4406, según se pueda requerir. El dispositivo informático 4400 puede incluir además una unidad de procesamiento de gráficos (GPU) 4422 que está operativamente conectada a la CPU 4402 y a la memoria 4406 para librar a la CPU 4402 de la carga que suponen los cálculos intensivos de procesamiento de imágenes y ejecutar estos cálculos en paralelo con la CPU 4402. Un operador 4407 puede interaccionar con el dispositivo informático 4400 usando un visualizador de vídeo 4408 conectado por una interfaz de vídeo 4405, y diversos dispositivos de entrada/salida tales como un teclado 4410, un ratón 4412 y una unidad de disco o unidad de estado sólido 4414 conectada por una interfaz de E/S 4409. De una manera conocida, el ratón 4412 se puede configurar para controlar el movimiento de un cursor en el visualizador de vídeo 4408 y para operar diversos controles de interfaz gráfica de usuario (GUI) que aparecen en el visualizador de vídeo 4408 con un botón del ratón. La unidad de disco o unidad de estado sólido 4414 se puede configurar para aceptar unos medios legibles por ordenador 4416. El dispositivo informático 4400 puede formar parte de una red a través de una interfaz de red 4411, permitiendo que el dispositivo informático 4400 se comunique con otros sistemas de procesamiento de datos configurados adecuadamente (no mostrados). Se pueden usar uno o más tipos diferentes de sensores para recibir entradas desde diversas fuentes.

En una realización, el operador 4407 puede interaccionar con el dispositivo informático 4400 usando unas gafas de tipo aviador de RV 4420 que se pueden llevar puestas sobre los ojos del operador 4407 como unas gafas. Al bloquear o limitar la visión periférica del operador 4407 y presentar una visualización con un campo de visión completo, las gafas de tipo aviador de RV 4420 pueden proporcionar una experiencia visual más inmersiva. En una realización, las gafas de tipo aviador de RV 4420 se pueden equipar con un acelerómetro u otro sensor de movimiento para permitir al operador 4407 navegar a través de un entorno virtual cambiando la posición del operador 4407, tal como girando la cabeza del operador, por ejemplo.

Aunque la descripción anterior proporciona ejemplos ilustrativos de uno o más sistemas o procedimientos de acuerdo con realizaciones de la invención, se apreciará que otros sistemas o procedimientos pueden estar dentro del ámbito de la presente invención como se reivindica a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema implementado por ordenador para proporcionar un entorno de realidad virtual (RV) para el tratamiento o prevención de un trastorno neurológico o psiquiátrico, en particular Alzheimer, o déficits cognitivos en el envejecimiento normal estimulando un área del cerebro seleccionada como objetivo, estando el sistema adaptado para:

- acceder a al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV dirigido a al menos uno del hipocampo y la región de corteza entorrinal vecina del cerebro de un participante, incluyendo una o más tareas de entrenamiento de memoria que comprenden tareas de navegación interactivas controladas por el usuario a realizar dentro de un entorno de RV tridimensional (3D);
- ejecutar el al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV que incluye una o más tareas de entrenamiento de memoria que comprenden tareas de navegación interactivas controladas por el usuario configuradas para entrenar la comprensión del participante de las relaciones entre al menos uno de detalles espaciales y temporales en el entorno de RV 3D con el fin de seleccionar como objetivo el al menos uno del hipocampo y la región de corteza entorrinal vecina del cerebro del participante y visualizar un entorno de RV 3D que incluye una o más tareas de entrenamiento de memoria que comprenden tareas de navegación interactivas controladas por el usuario con el fin de estimular y/o promover el crecimiento de materia gris en el hipocampo y en la región de corteza entorrinal vecina del cerebro del participante;
- recibir del participante una entrada a través de un controlador interactivo para evaluar la comprensión del participante de las relaciones entre el al menos uno de detalles espaciales y temporales en el entorno de RV 3D en una vista alternativa; y
- analizar los resultados de una o de las mediciones de la estructura del cerebro o la actividad cerebral del participante antes y después de, o durante, la ejecución del al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV en busca de evidencia de la estimulación y/o promoción del crecimiento de materia gris en el hipocampo y en la región de corteza entorrinal vecina del cerebro del participante como resultado de la ejecución de la una o más tareas de entrenamiento, en el que la medición comprende una exploración de obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) estructural o funcional o realimentación desde sensores que indican el nivel de actividad cerebral en regiones particulares del cerebro, con lo que se puede determinar la eficacia del al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV en la selección como objetivo del al menos uno del hipocampo y la región de corteza entorrinal vecina del cerebro del participante; y
- en base a esta eficacia, determinar y/o modificar la duración y la dificultad del módulo de entrenamiento de memoria de RV posterior.

2. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además:

- un módulo de control configurado para acceder a, y ejecutar, el al menos un módulo de entrenamiento de memoria de RV;
- un motor de RV configurado para visualizar el entorno de RV; y
- un controlador de navegación interactiva para recibir la entrada para navegar por el entorno de RV 3D; y
- en el que el sistema está adaptado además para proporcionar realimentación al participante acerca de cómo el participante debe realizar la una o más tareas de entrenamiento que comprenden tareas de navegación interactivas controladas por el usuario.

3. El sistema de la reivindicación 1 o 2,

en el que el módulo de control está configurado para determinar qué módulo de entrenamiento de memoria de RV recuperar y ejecutar dependiendo de la eficacia medida de una sesión de entrenamiento de módulo de entrenamiento de memoria de RV previa en la selección como objetivo de al menos uno del hipocampo y la región de corteza entorrinal vecina del cerebro de un participante.

4. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en el que el tipo de memoria entrenada por la una o más tareas de entrenamiento de memoria comprende una o más de memoria relacional, memoria episódica, memoria semántica, memoria declarativa, memoria temporal, memoria espacial, memoria espacio-temporal, memoria de trabajo, memoria a corto plazo, navegación y orientación.

5. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en el que la región seleccionada del cerebro del participante comprende además una o más de la región de corteza perirrinal, la región de corteza parahipocampal, la región de corteza orbitofrontal, la región de corteza temporal, la región de corteza parietal, la región de corteza occipital, la región de corteza frontal, la región de cuerpo amigdalino y el región de núcleo caudado.

6. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

que comprende además uno o más módulos de RV dirigidos a la discriminación, la atención, la percepción, las tareas dobles y la conmutación de tareas.

7. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento implementado por ordenador para proporcionar un entorno de realidad virtual (RV) 3D para el tratamiento o prevención de un trastorno

neurológico o psiquiátrico, en particular Alzheimer, o déficits cognitivos en el envejecimiento normal estimulando un área del cerebro seleccionada como objetivo.

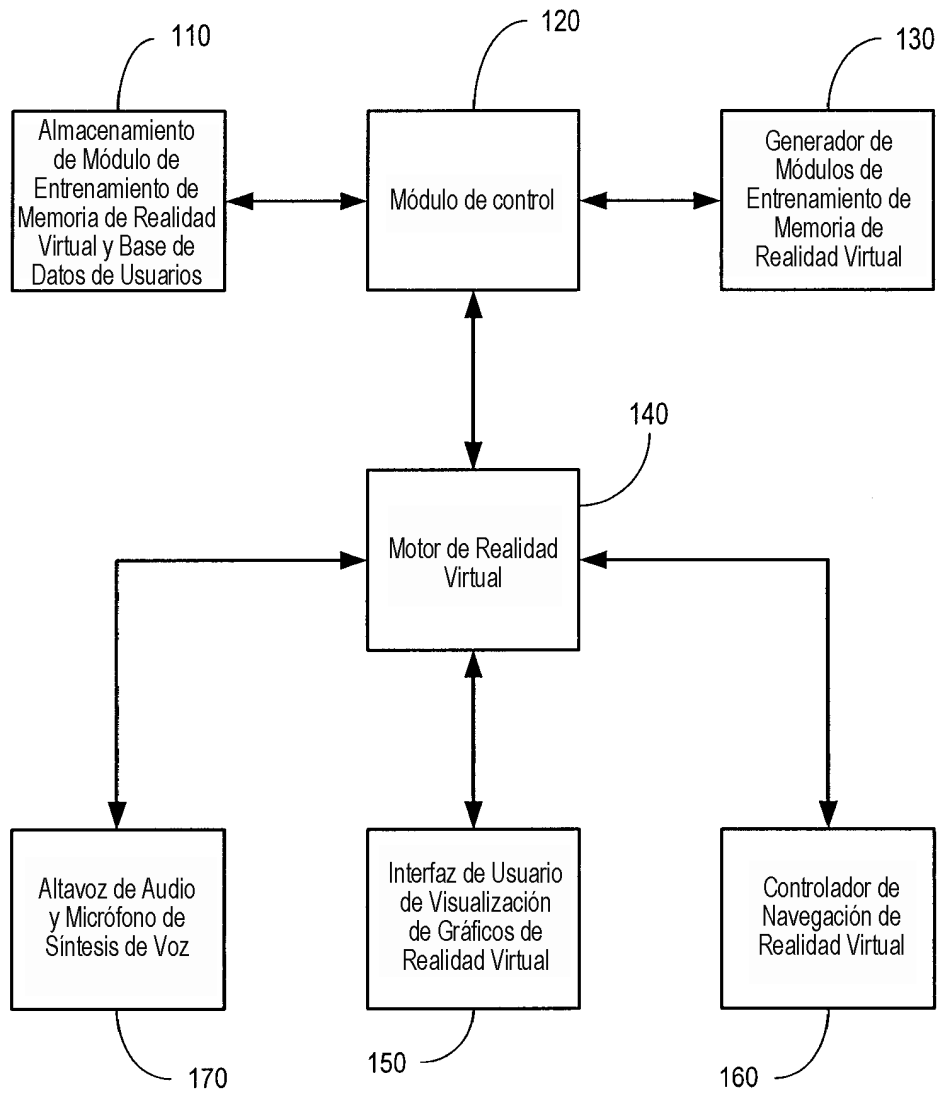


FIG. 1

100

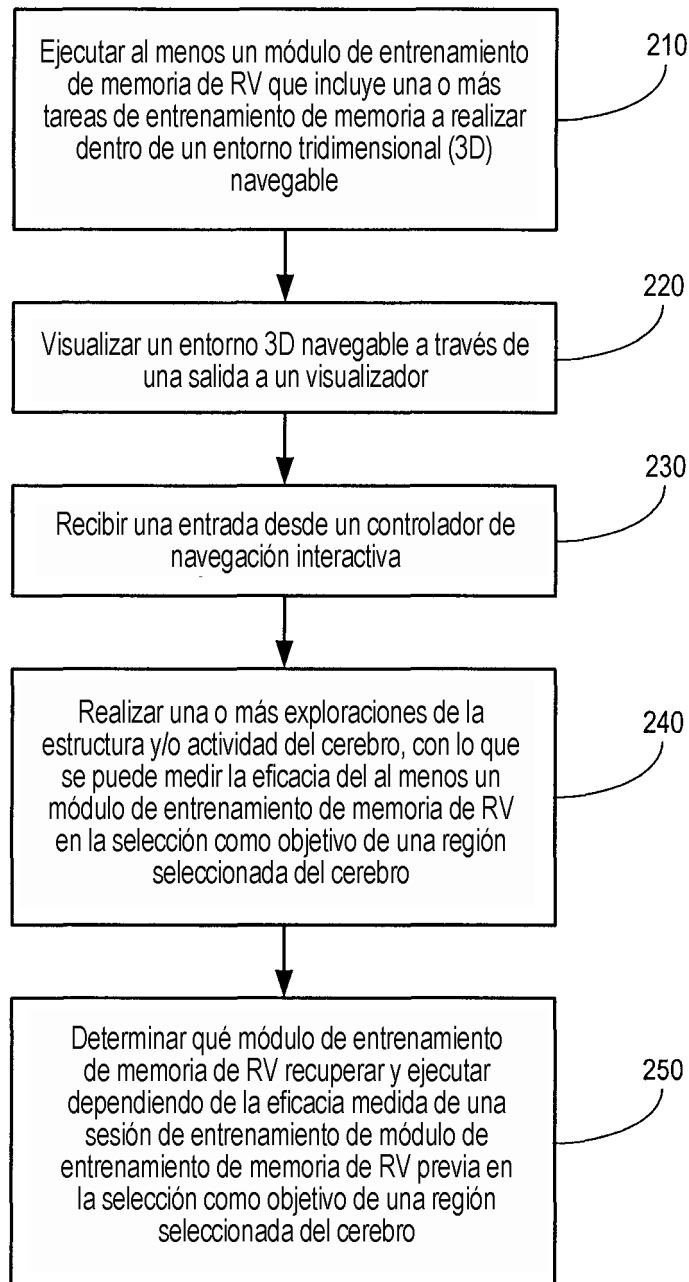
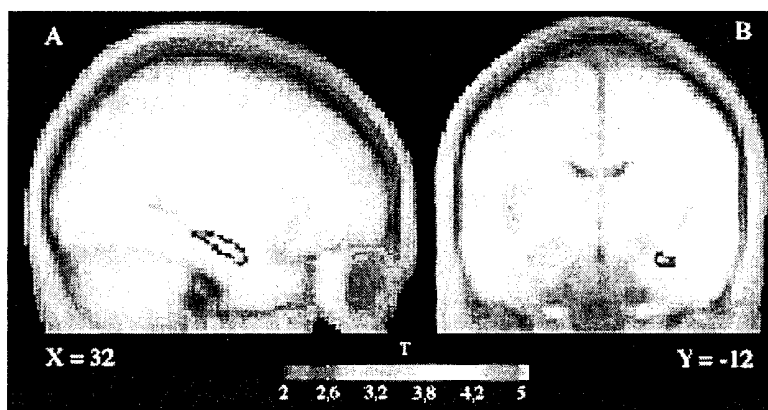


FIG. 2

200



Actividad de IRMf en Estudiantes Espaciales Adultos Jóvenes

FIG. 3A



Actividad de IRMf en Estudiantes de Respuesta Adultos Jóvenes

FIG. 3B

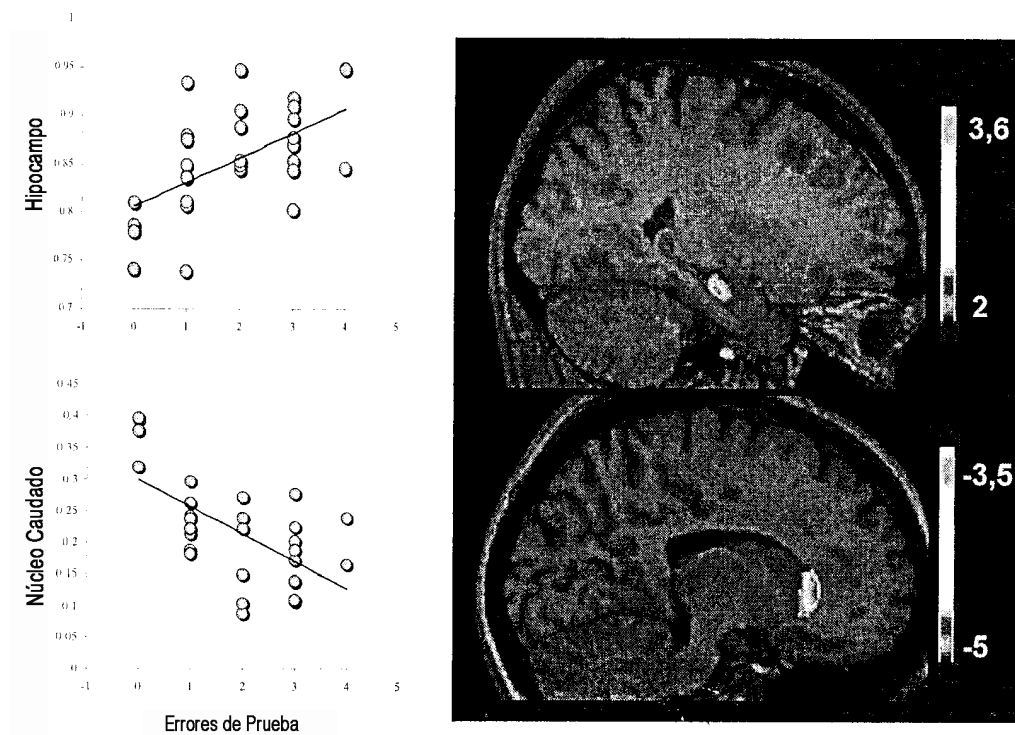
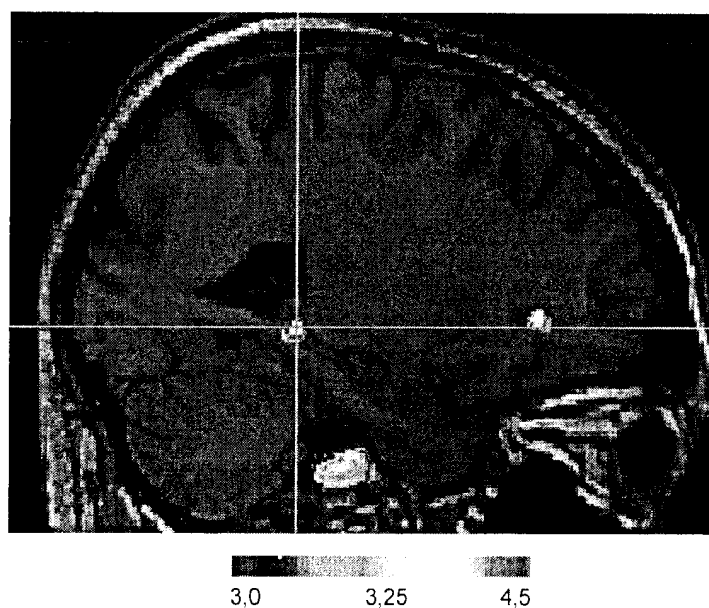
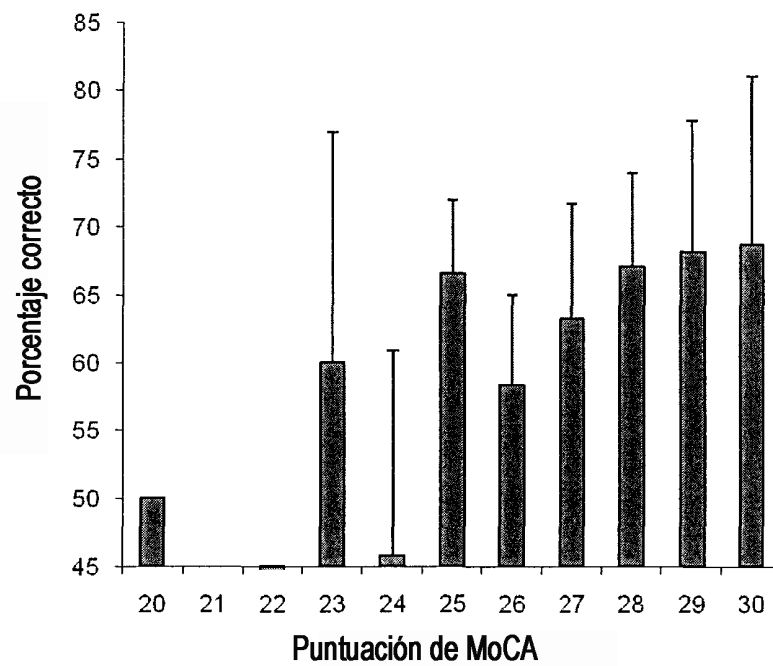


FIG. 3C Correlaciones de IRM estructural de las Estrategias en Adultos Jóvenes



N = 31; t = 3,55 (25,4, -38,5, -4,6)

FIG. 3D Correlaciones de IRM estructural de las Estrategias en Adultos Mayores



Edad media = 66,6 DT = 6,8
 MMSE medio = 29,0 DT = 1,1
 MoCA media = 26,7 DT = 2,1

FIG. 4

Correlación entre estrategias y riesgo de demencia en Adultos Mayores

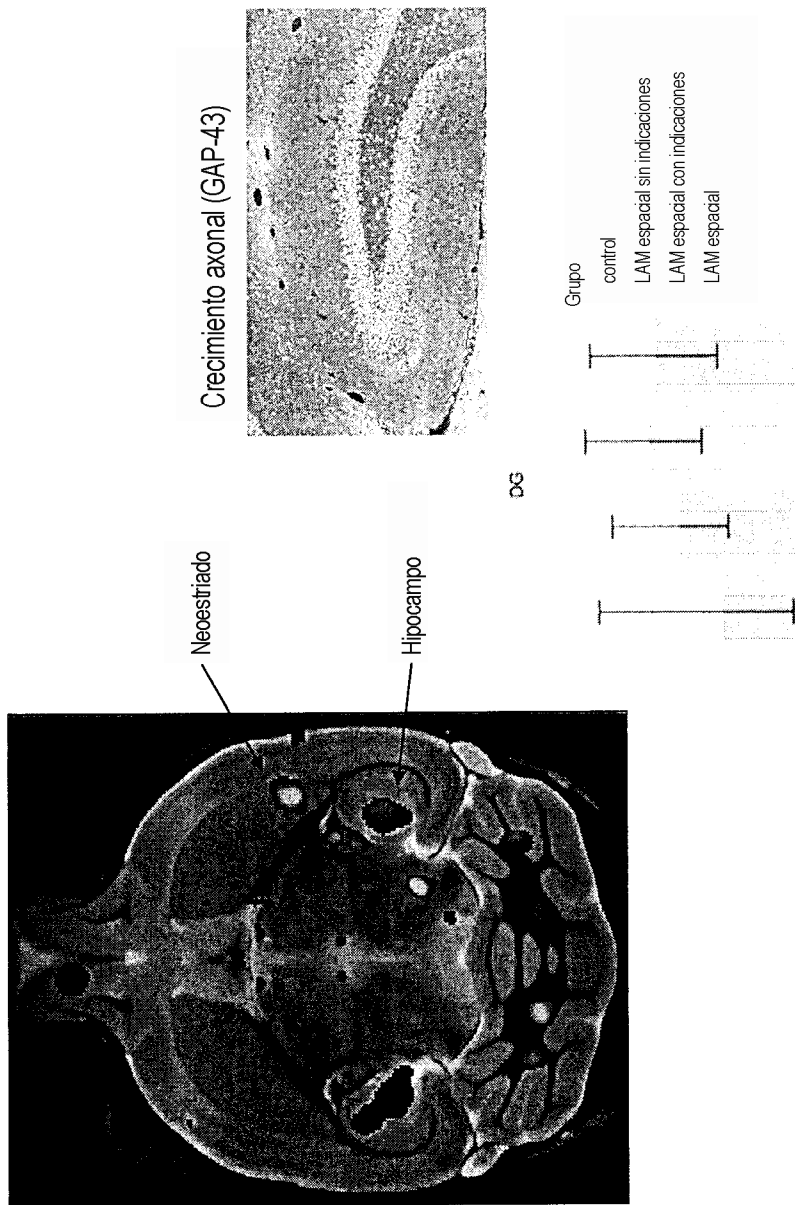


FIG. 5

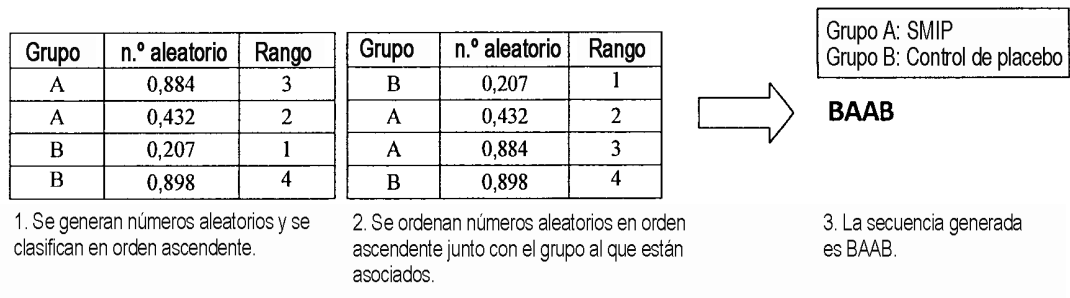


FIG. 6A

Estratos	Edad (años)	Sexo	Educación (años)	Asignación de grupos
1	65-69	M	=11	BAAB, ABBA, ...
2	65-69	M	>11	...
3	65-69	F	=11	...
4	65-69	F	>11	...
5	70-75	M	=11	...
6	70-75	M	>11	...
7	70-75	F	=11	...
8	70-75	F	>11	...

FIG. 6B

<u>Discriminación y Memoria Espacial</u>	<u>Ubicación de Objetos</u>	<u>Orden Espacio-Temporal</u>
<i>Discriminación</i>	<i>Objetos Básicos</i>	H1 - sto1 H2 - sto2 H3 - sto3 H4 - sto4
A1 - 1salaformas	F1 - objetos2_1	
A2 - salagrandeformas	F2 - objetos2_2	
B1 - 4salas	F3 - objetos4_1	
B2 - 4salasobjetos2	F4 - objetos4_2	
B3 - 4salasobjetos1	F5 - objetos6_1	
B4 - 4salasformas	F6 - objetos6_2	
C1 - 9salas	F7 - objetos8_1	
C2 - 9salasobjetos	F8 - objetos8_2	
	F9 - objetos10_1	
	F10 - objetos10_1	
	F11 - objetos10_2	
	F12 - objetos12_1	
	F13 - objetos12_2	
<i>Discriminación y Memoria Espacial</i>		<u>Navegación</u>
D1 - búsqueda1		I1 - navegación1
D2 - búsqueda2		I2 - fuera
D3 - búsqueda3		I3 - isla
D4 - búsqueda4		I4 - metrópoli
	<i>Formas Básicas</i>	
	G1 - formas1_1	
	G2 - formas1_2	
	G3 - formas3_1	
	G4 - formas5_1	
E1 - centrocomercialmañana/centrocomercialnoche	G5 - formas5_2	
E2 - museo	G6 - formas7_1	
E3 - sala1	G7 - formas7_2	
E4 - suite		
E5 - casa		
E6 - casa2		

FIG. 7

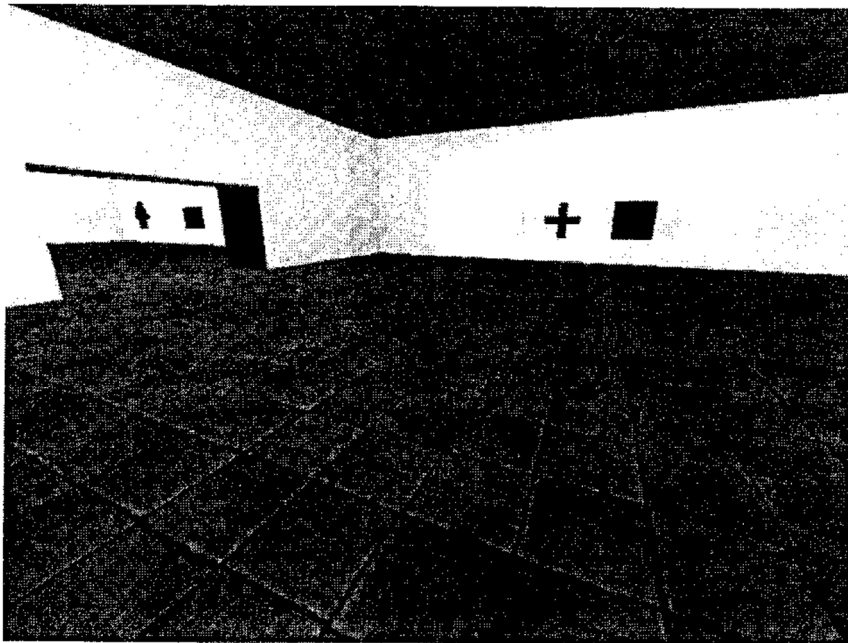


FIG. 8A

800A

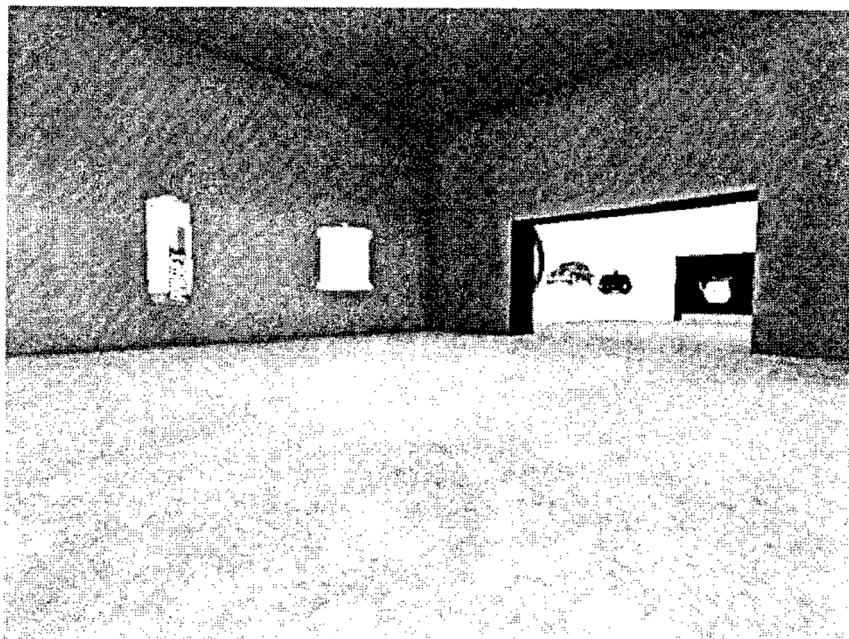


FIG. 8B

800B

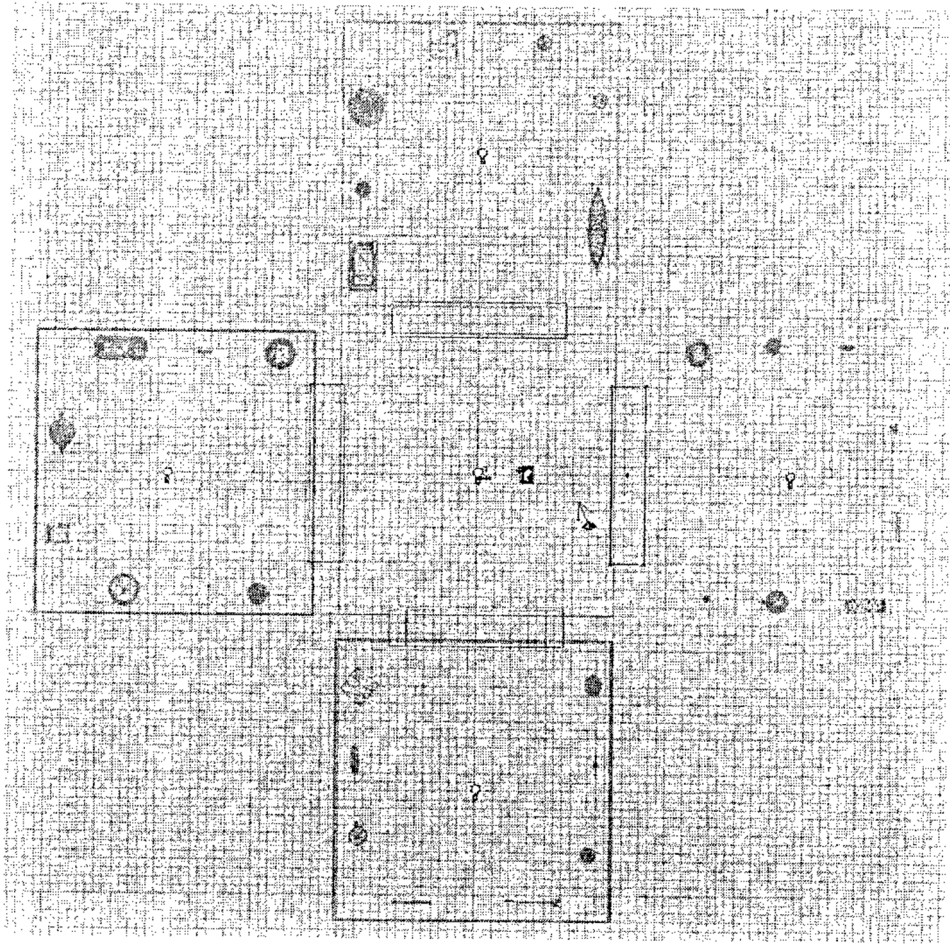
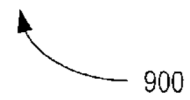


FIG. 9



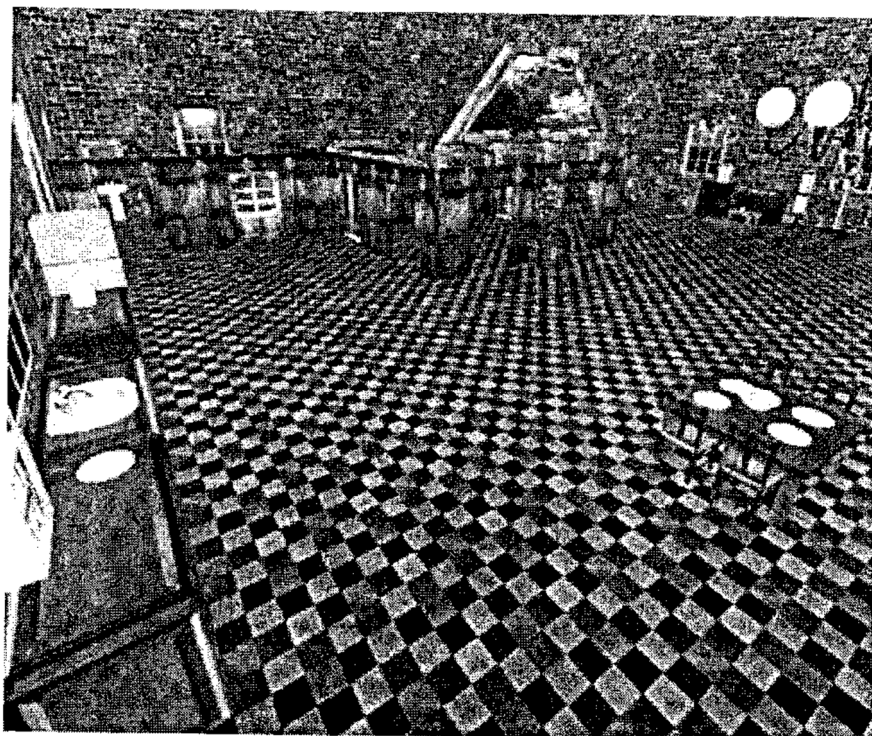


FIG. 10A

1000A

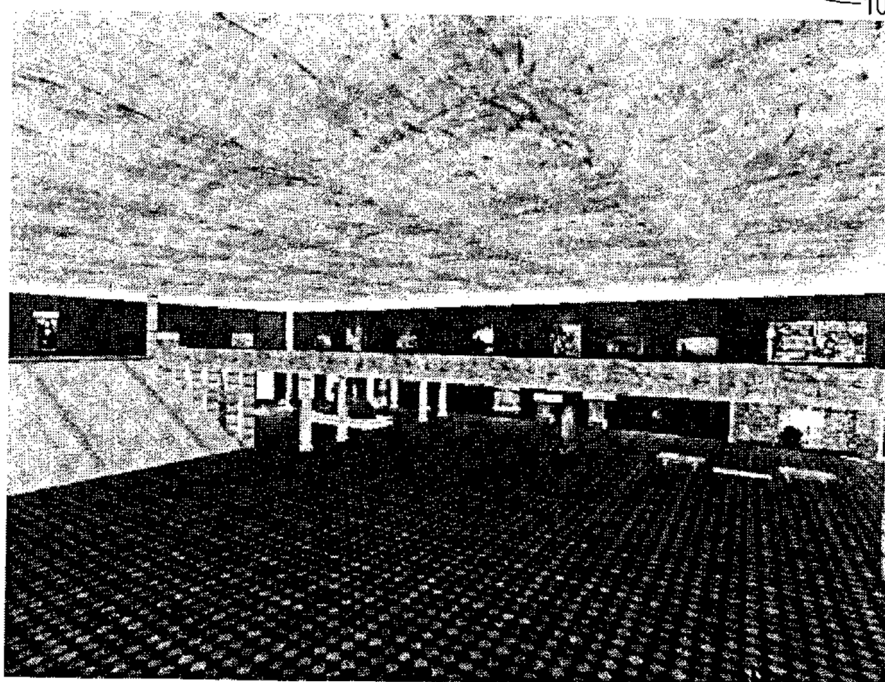


FIG. 10B

1000B

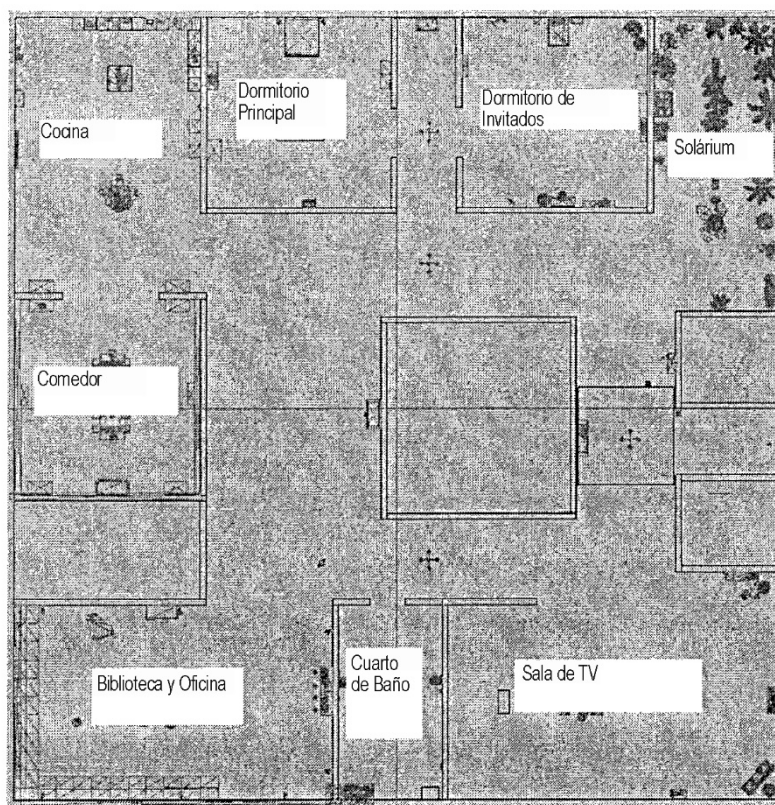


FIG. 11

1100A

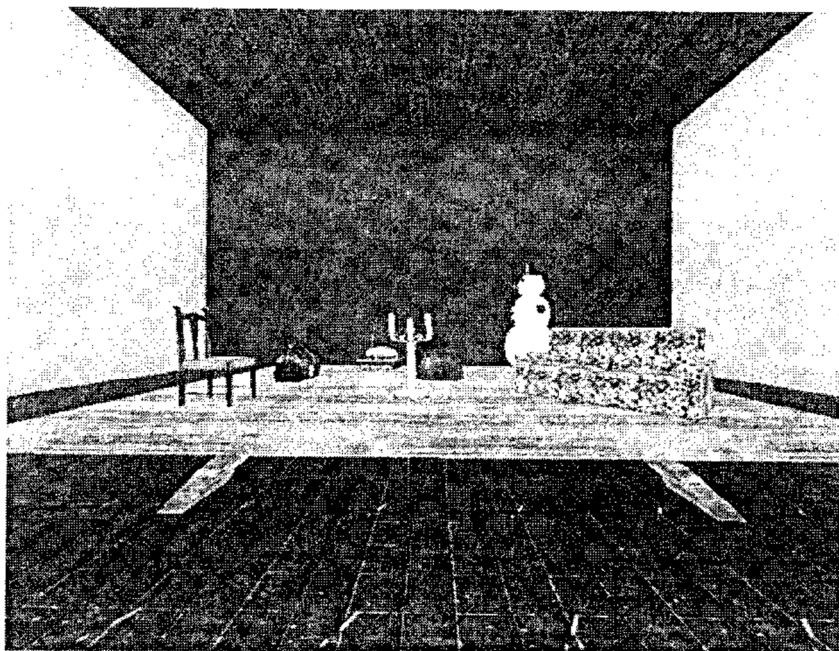


FIG. 12A

1200A

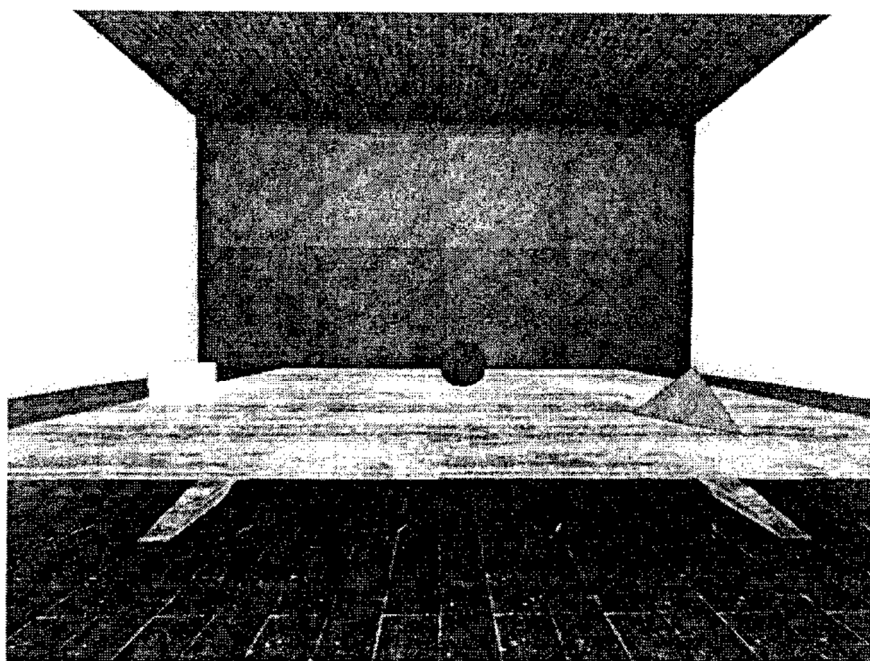


FIG. 12B

1200B

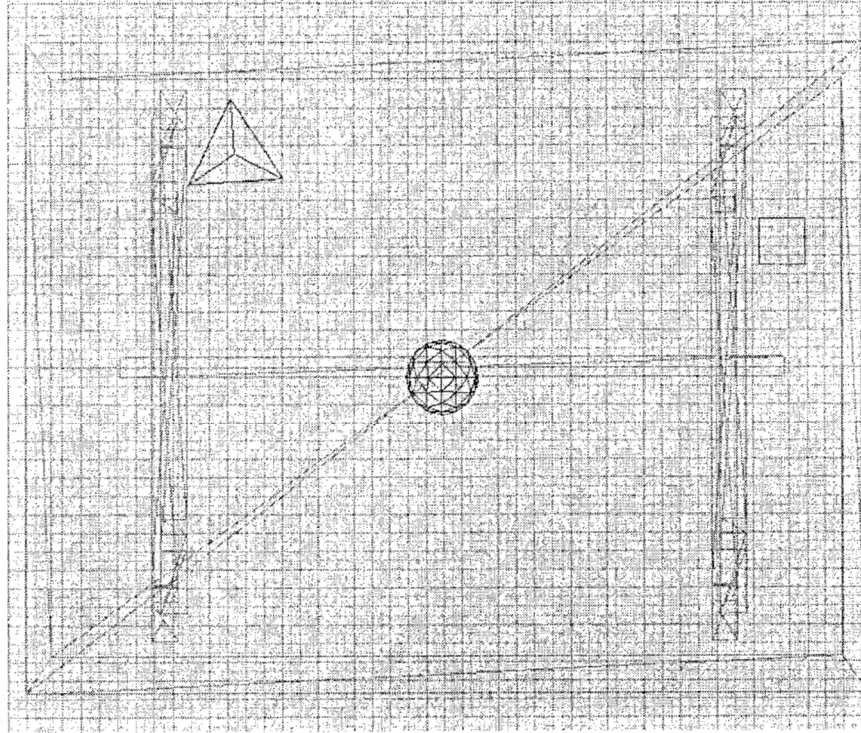
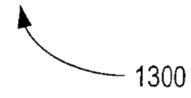


FIG. 13



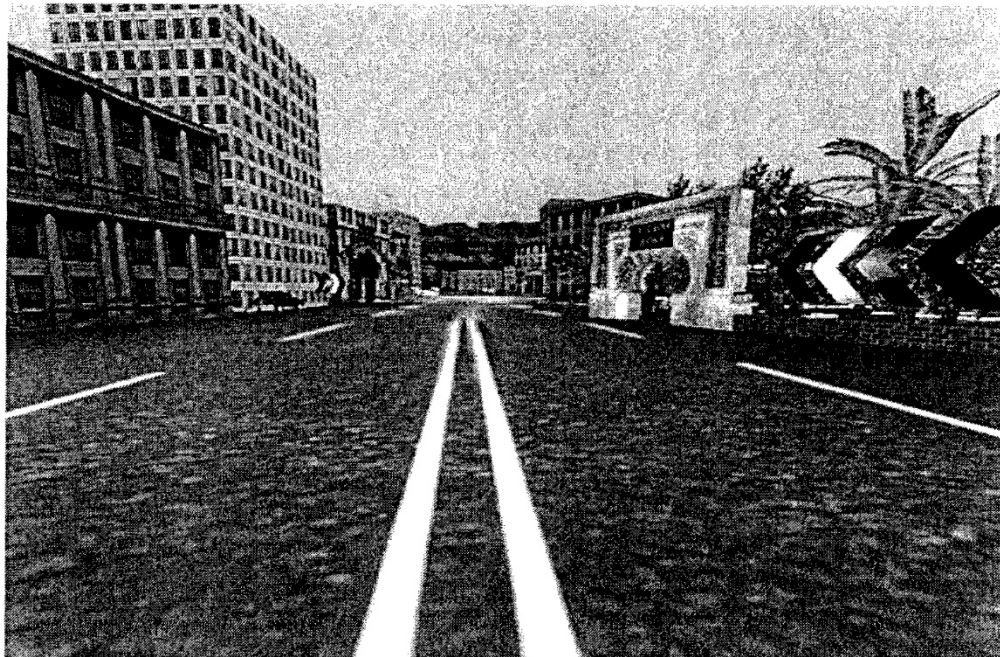


FIG. 14A

1400A

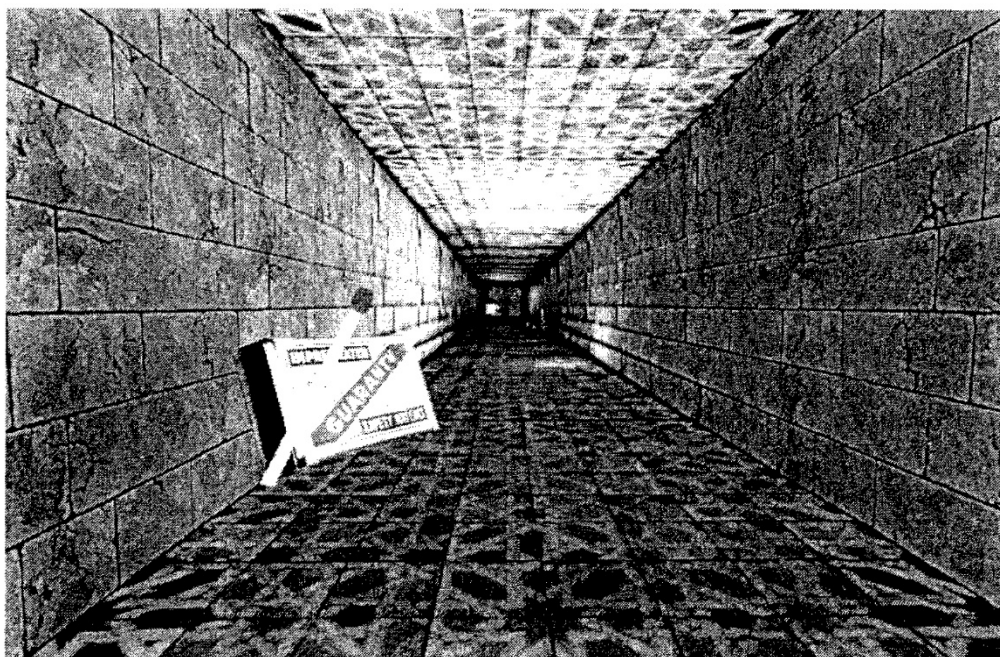


FIG. 14B

1400B



FIG. 15A

1500A

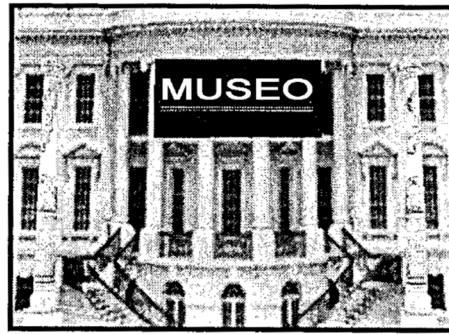


FIG. 15B

1500B



FIG. 15C

1500C

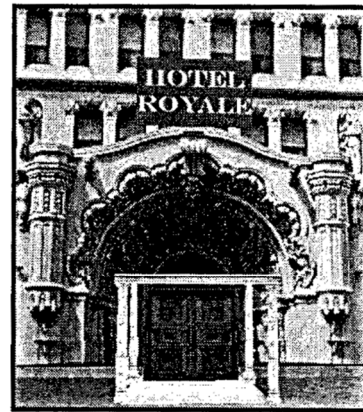


FIG. 15D

1500D

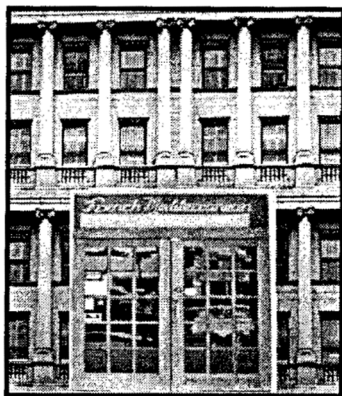


FIG. 15E

1500E

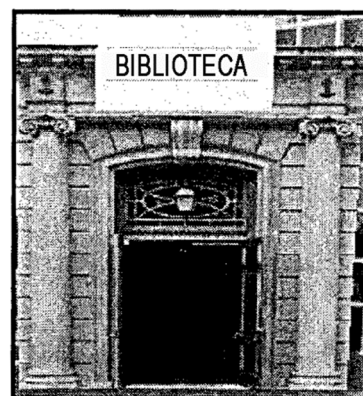


FIG. 15F

1500F

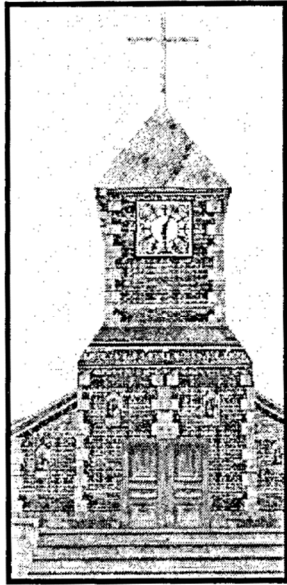


FIG. 15G

1500G



FIG. 15H

1500H



FIG. 15I

1500I



FIG. 15J

1500J



FIG. 16A

1600A

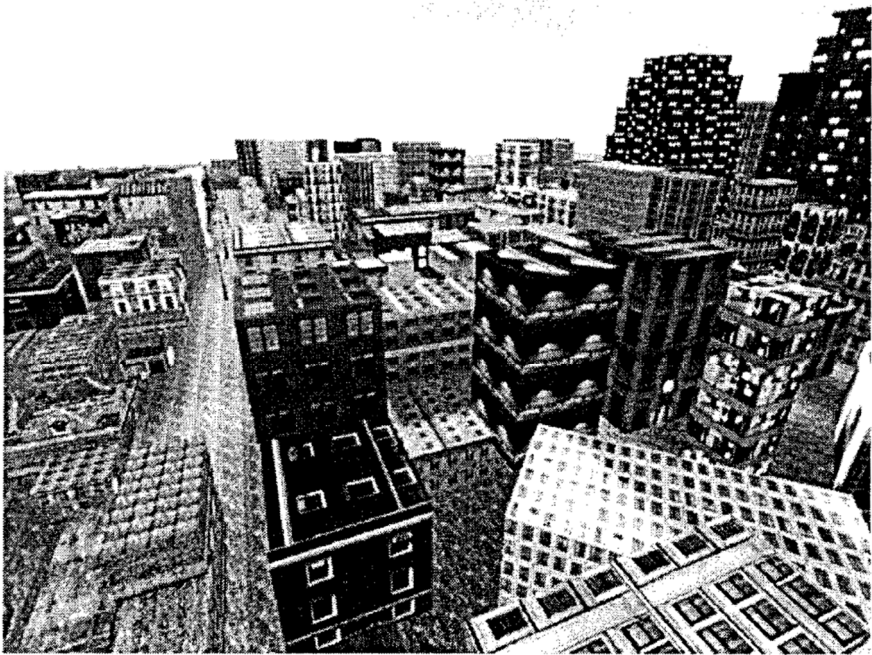


FIG. 16B

1600B

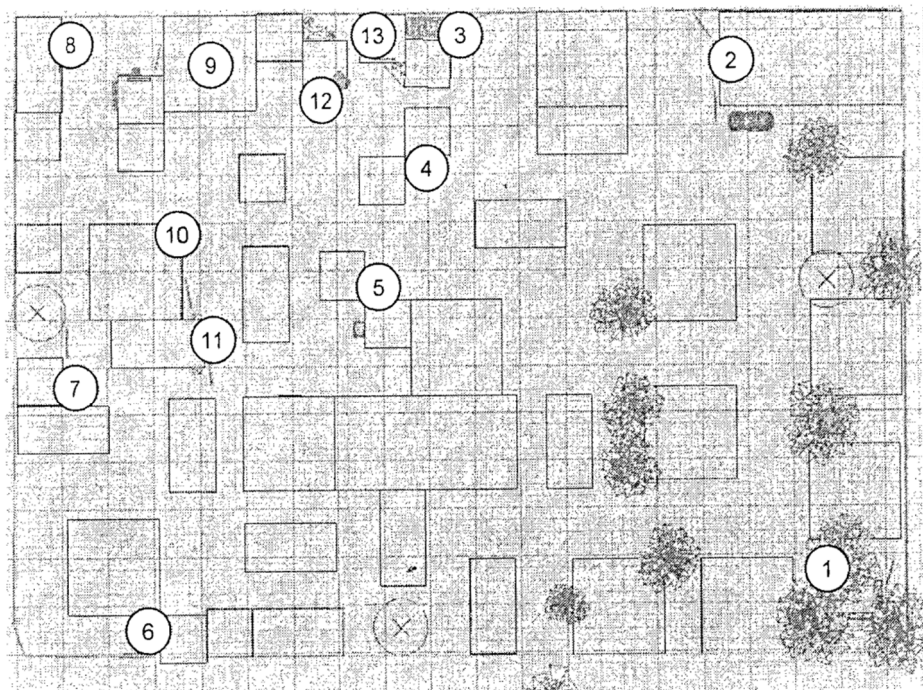
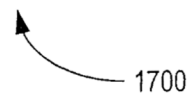


FIG. 17



1700

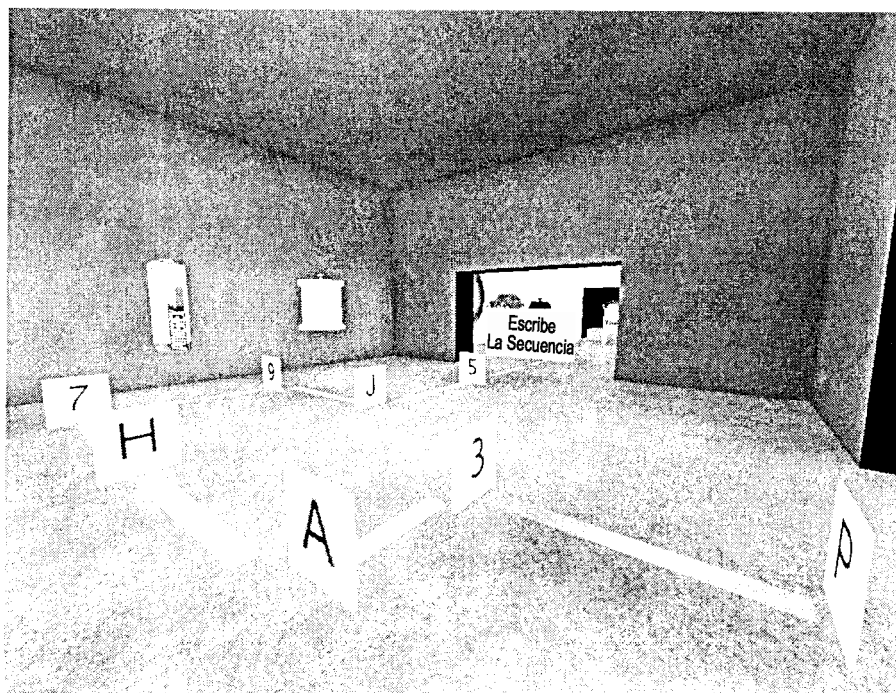


FIG. 18

1800

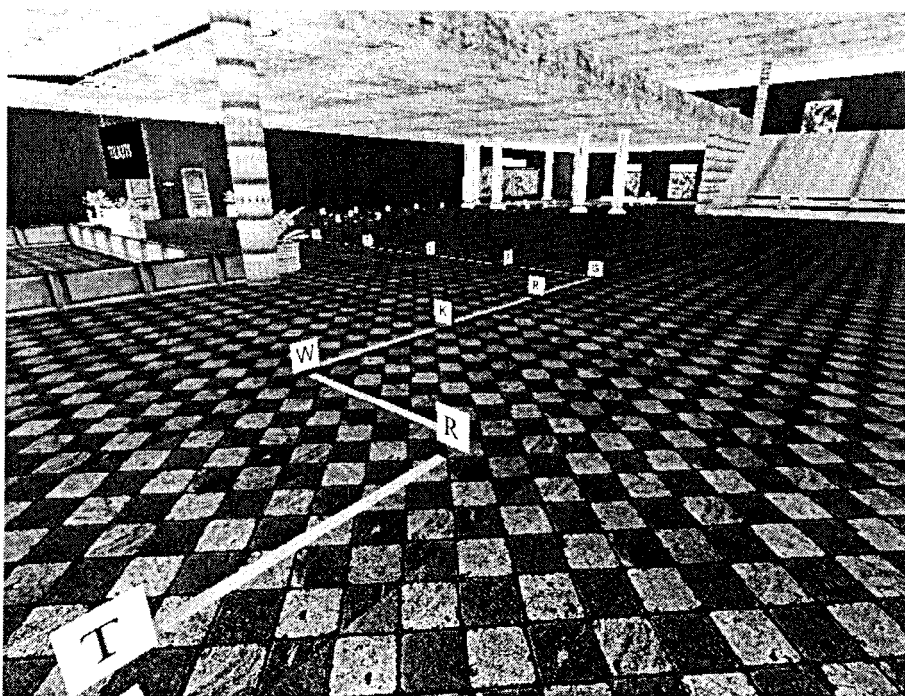


FIG. 19

1900

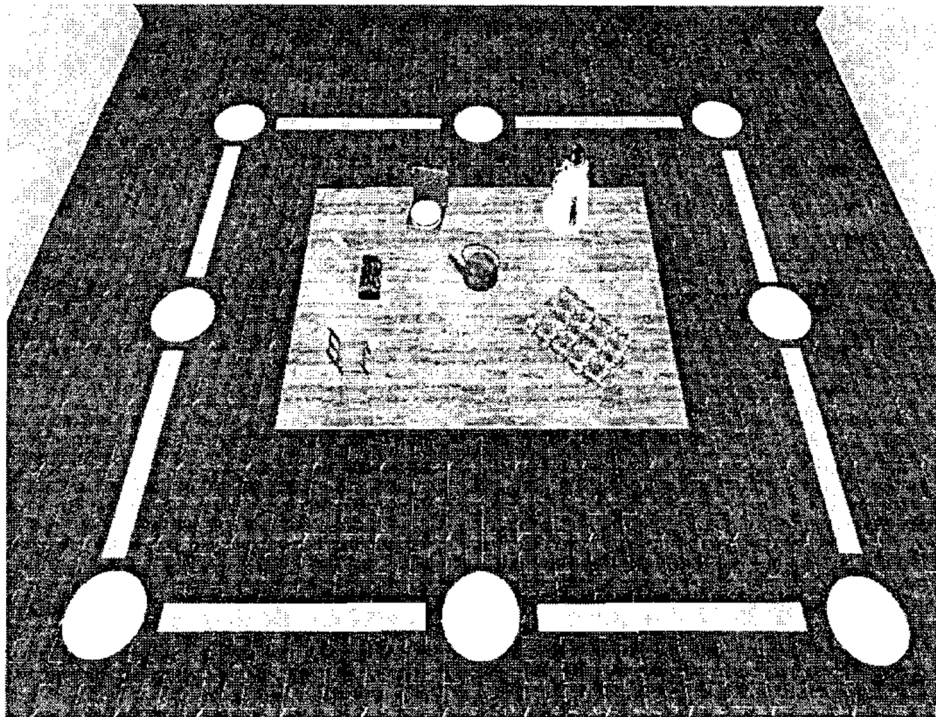


FIG. 20

2000



FIG. 21

2100

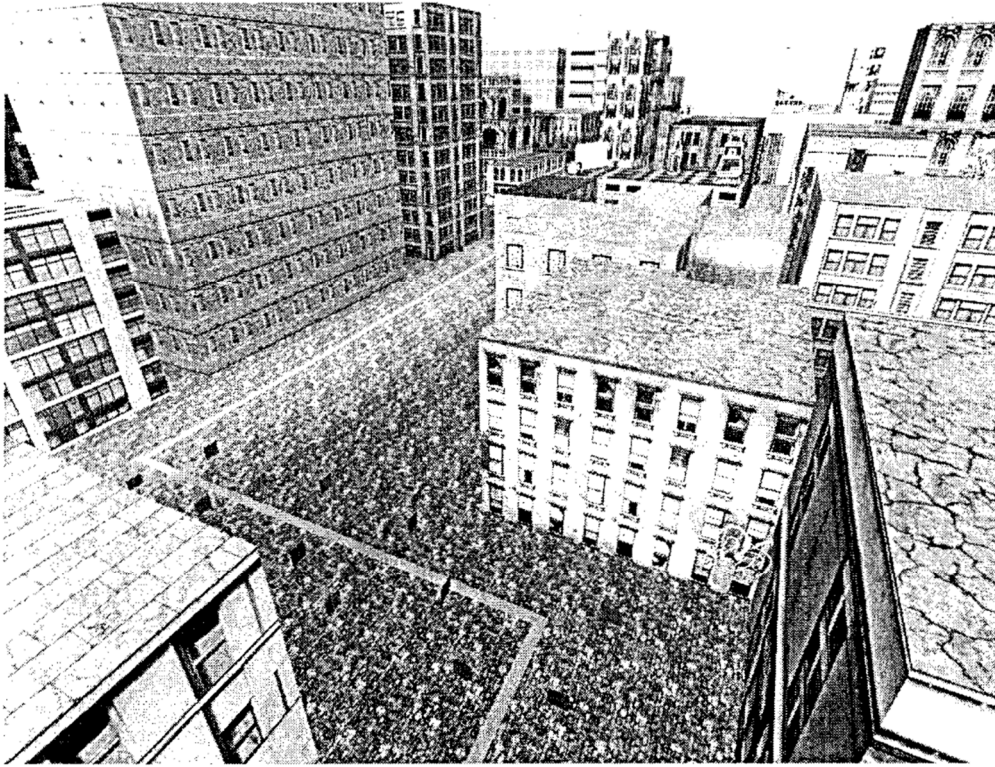


FIG. 22

Experimental	Control de Placebo
Sanos: Sesiones 1 a 4	Sanos: Sesiones 1 a 4
DCL: Sesiones 1 a 4 incluyendo IRM	DCL: Sesiones 1 a 4 incluyendo IRM

Pruebas de Transferencia

Equilibradas para el orden de administración, hora del día (a.m. frente a p.m.) en la que los participantes son sometidos a prueba en cada grupo

Sesión 1: Pruebas neuropsicológicas, 4/8VM, Orientación en la Ciudad Virtual

Sesión 1: Pruebas neuropsicológicas, 4/8VM, Orientación en la Ciudad Virtual

Sesión 2: Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios autoadministrados

Sesión 2: Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios autoadministrados

*Sesión 3: Sesión de Exploración Simulada.
Tarea administrada: Ir/No Ir*

*Sesión 3: Sesión de Exploración Simulada.
Tarea administrada: Ir/No Ir*

Sesión 4: exploración de IRMf - tarea administrada: Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente

Sesión 4: exploración de IRMf - tarea administrada: Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente

Entrenamiento

16 Mejora de Memoria Espacial, de una hora

16 Control de Placebo de una hora

Pruebas de Transferencia

Se proporcionan diferentes versiones de todas las pruebas de navegación virtual y pruebas neuropsicológicas, equilibradas para la versión administrada antes o después del entrenamiento

Sesión 1: Pruebas neuropsicológicas, 4/8VM, Orientación en la Ciudad Virtual

Sesión 1: Pruebas neuropsicológicas, 4/8VM, Orientación en la Ciudad Virtual

*Sesión 2:
Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios autoadministrados*

*Sesión 2:
Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios autoadministrados*

*Sesión 3: Sesión de Exploración Simulada.
Tarea administrada: Ir/No Ir*

*Sesión 3: Sesión de Exploración Simulada.
Tarea administrada: Ir/No Ir*

Sesión 4: exploración de IRMf - tarea administrada: Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente

Sesión 4: exploración de IRMf - tarea administrada: Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente

FIG. 23

Sesión 1 - para Personas de Edad Avanzada Sanas y con DCL

MMSE - Mini-Examen del Estado Mental

4/8VM - estrategias: espacial frente a respuesta (versión 1 o 2)

MoCA - Evaluación Cognitiva de Montreal

Orientación - Ciudad Virtual (versión 1 o 2)

GDS - Escala de Depresión Geriátrica

Stroop

Sesión 2 - para Personas de Edad Avanzada Sanas y con DCL

CI no verbal Toni 3 (versión A o B)

Ensayos

BIS - Escala de Impulsividad de Barratt

FSAQ - Cuestionario de Capacidades Espaciales Funcionales

DST - Prueba de Símbolos de Tipo Dígito

R/T - Figura Compleja de Rey Osterrieth o Figura Compleja de Taylor

RAVLT - Tarea de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey

SEQ - Cuestionario de Autoestima

PSS - Escala de Estrés Percibido

CCV - Cuestionario de Calidad de Vida

Sesión 3 - Ir/No Ir (versión 1 o 2) - para Personas de Edad Avanzada Sanas y con DCL

La tarea de Ir/No Ir se administra durante una Sesión de Exploración de IRM Simulada para Personas de Edad Avanzada Sanas y con DCL con el fin de practicar para la IRMf

Sesión 4 - Tarea de Aprendizaje de Discriminación Espacial Concurrente (CSDLT) (versión 1 o 2) - para Personas de Edad Avanzada Sanas y con DCL

La CSDLT se administra durante una Sesión de Exploración de IRM f para Personas de Edad Avanzada Sanas y con DCL

FIG. 24

- **MoCA/MMSE**
 - Prueba sensible al deterioro cognitivo.
- **Escala de Depresión Geriátrica (GDS)**
 - Evaluación del estado de ánimo adaptada a adultos mayores.
- **Prueba de Inteligencia No Verbal (TONI-3)**
 - Prueba de CI no verbal.
- **Calidad de Vida (CdV)**
 - Evaluación multidominio (estado de ánimo, estrés, interacciones sociales, satisfacción marital y profesional, oportunidades de ocio, consumo de alcohol/drogas).
- **Cuestionario de Autoestima (SEQ)**
 - Medida de la autoestima.
- **Escala de Estrés Percibido (PSS) de Cohen**
 - Medida subjetiva de la percepción de estrés.
- **Escala de Impulsividad de Baratt (BIS)**
 - Medida de la impulsividad a lo largo de 3 dominios: de atención, motor y de planificación.
- **Cuestionario de Habilidades Espaciales Funcionales (FSAQ)**
 - Incidencia de las dificultades de orientación (perderse, extraviar objetos)
- **Stroop/Ensayos A y B**
 - Medida de tiempos de reacción, flexibilidad mental, atención.

FIG. 25

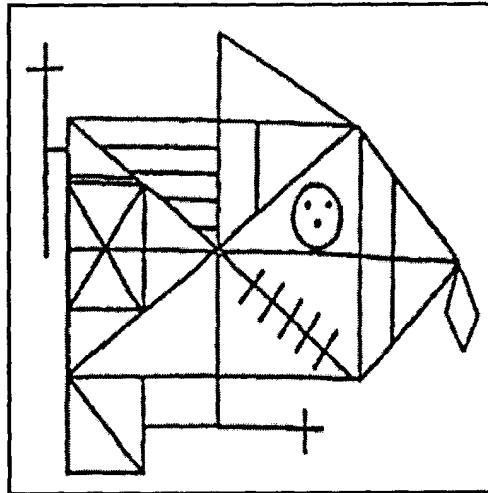


FIG. 26A

Lista B (Interferencia)	Lista A (Después de la Interferencia)	Lista A (Recuerdo Diferido 30 min)
escritorio _____	tambor _____	tambor _____
guardabosques _____	cortina _____	cortina _____
pájaro _____	campana _____	campana _____
zapato _____	café _____	café _____
estufa _____	colegio _____	colegio _____
montaña _____	progenitor _____	progenitor _____
gafas _____	luna _____	luna _____
toalla _____	jardín _____	jardín _____
nube _____	sombrero _____	sombrero _____
barca _____	granjero _____	granjero _____
cordero _____	nariz _____	nariz _____
arma de fuego _____	pavo _____	pavo _____
lápiz _____	color _____	color _____
iglesia _____	casa _____	casa _____
pez _____	rio _____	rio _____
Total _____	Total _____	Total _____
Tiempo _____	Tiempo _____	Tiempo _____

FIG. 26B

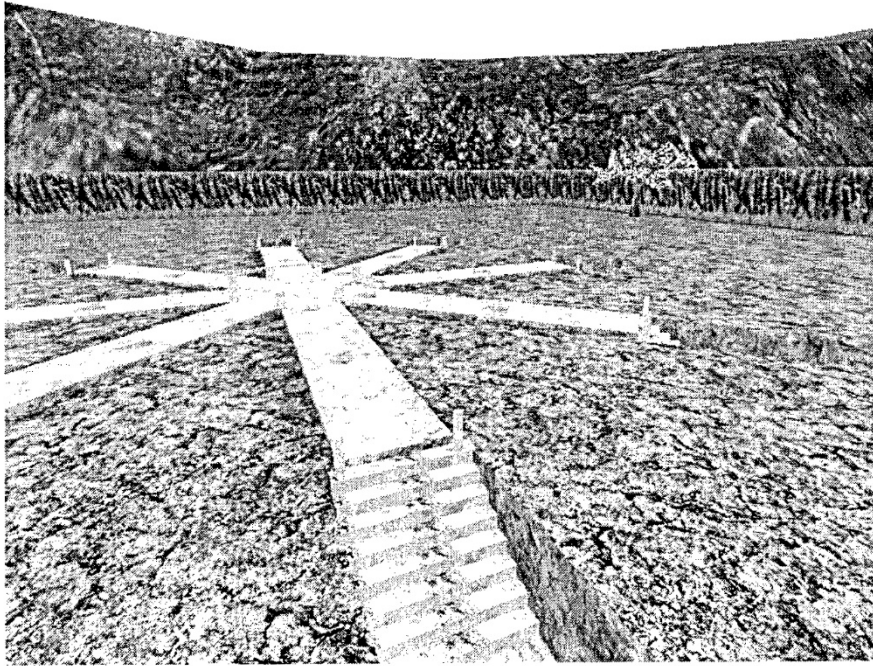


FIG. 27

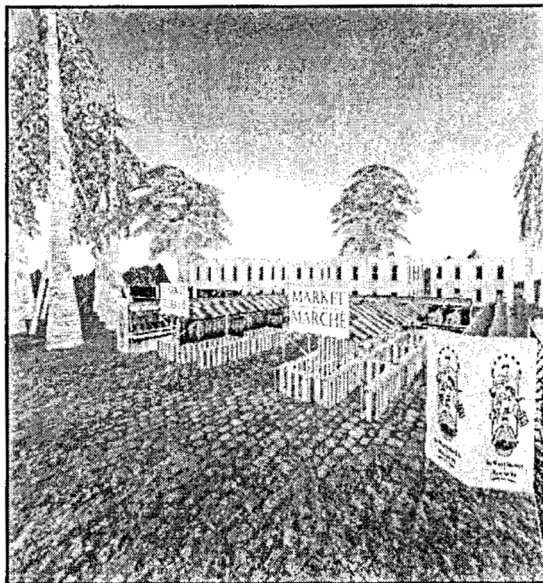


FIG. 28A

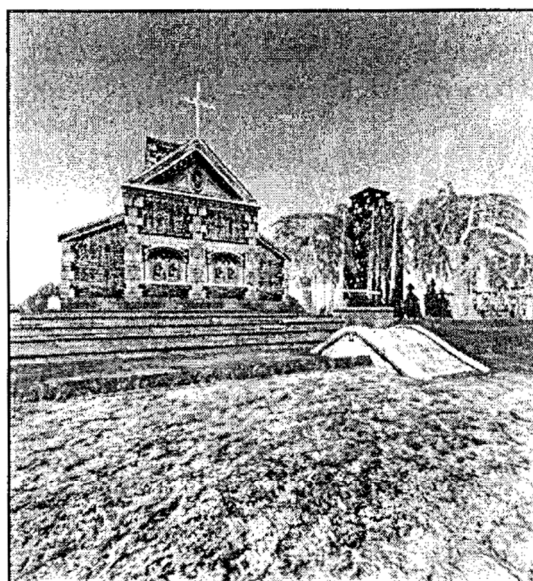


FIG. 28B

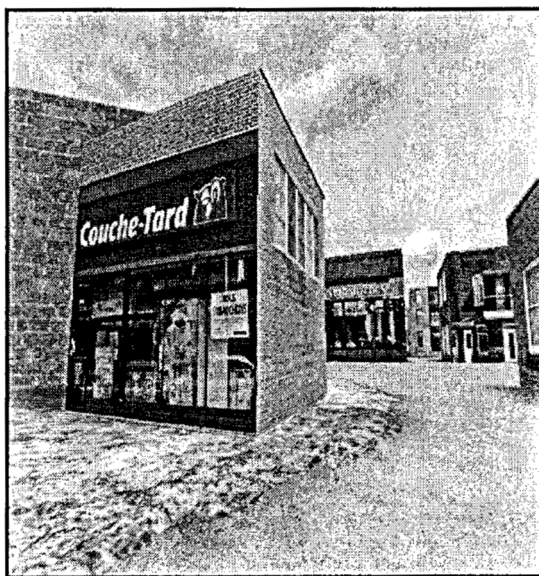


FIG. 28C

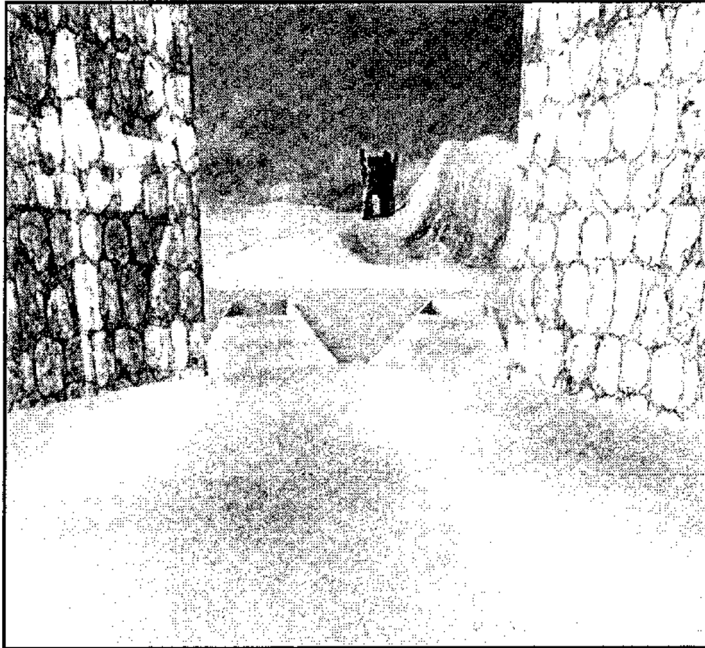


FIG. 29A

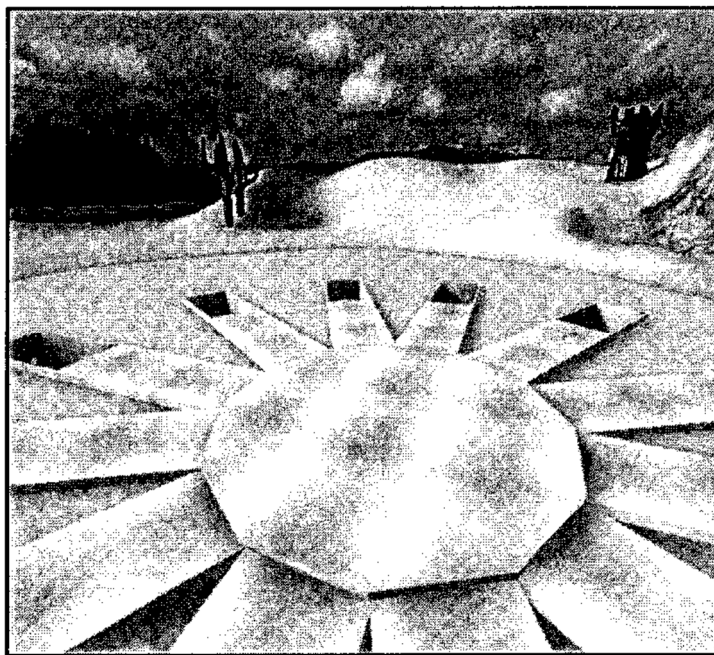


FIG. 29B

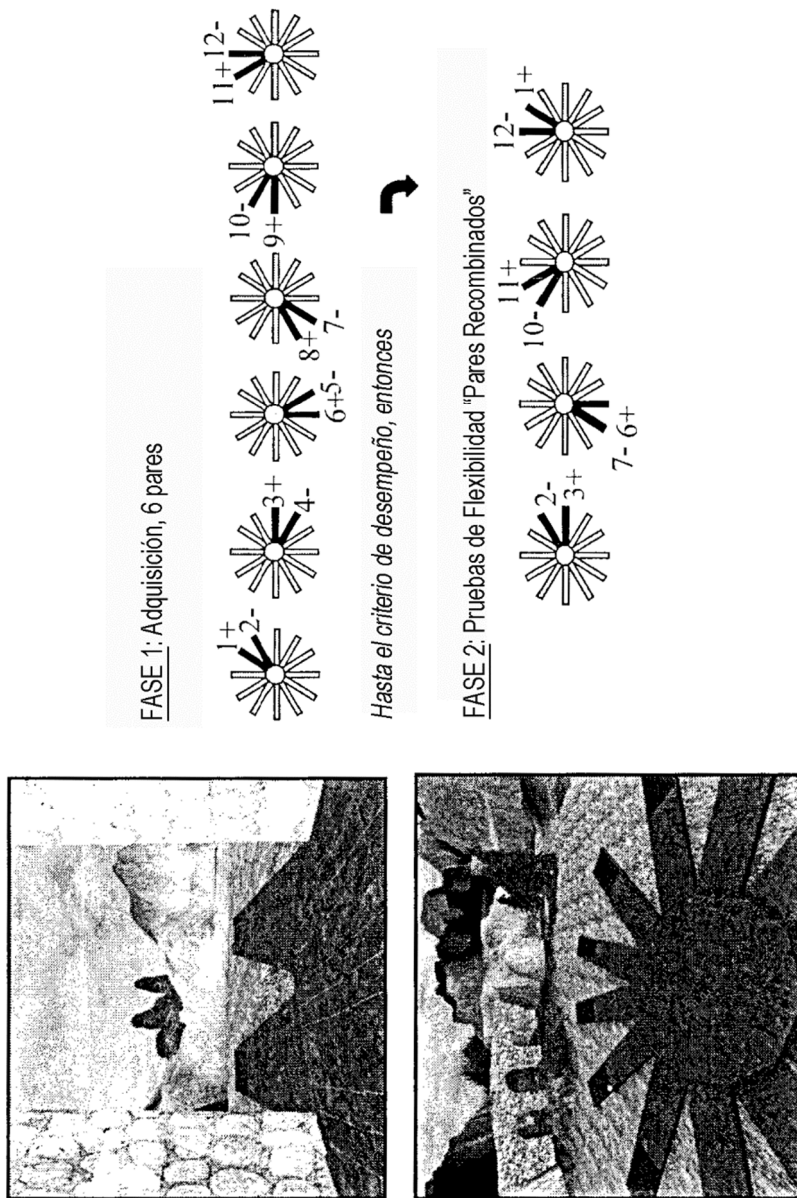


FIG. 30

PI: Porcentajes de Mejora:

$$PI = AI / \text{Promedio (et1, et2, ct1, ct2)} * 100$$

AI: Mejoras Absolutas:

$$AI = (\text{Promedio (et1n - et2n)}) - (\text{Promedio (ct1n - ct2n)})$$

et1: Transferencia Experimental 1

et2: Transferencia Experimental 2

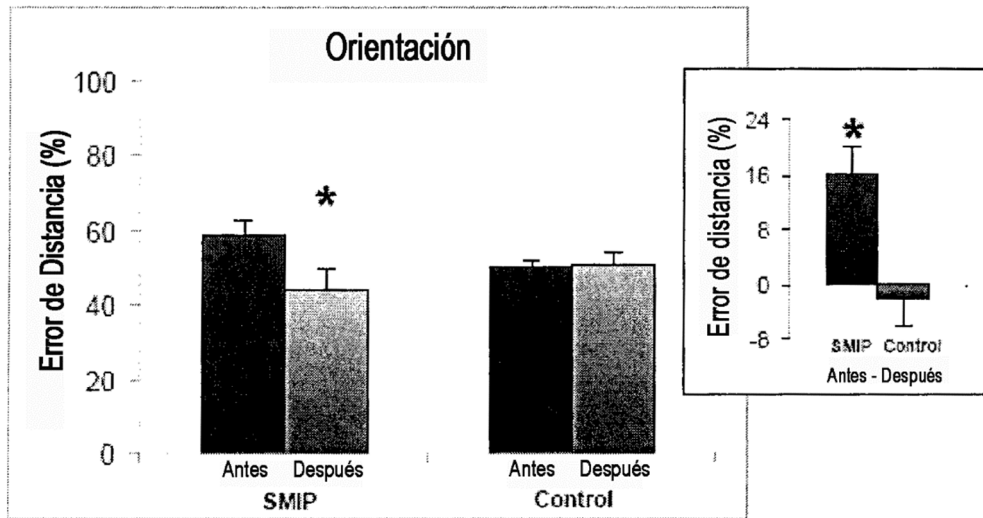
ct1: Transferencia de Control 1

ct2: Transferencia de Control 2

n1: sujeto 1, n2: sujeto 2, ...

Las puntuaciones de Mejora Absoluta no permiten comparaciones entre tareas, debido a que estas representaban valores que diferían en escala y unidades de medida. Por ejemplo, la MoCA se midió sumando puntuaciones, mientras que la tarea de Orientación se midió como longitudes de ruta y latencias. En este sentido, se agruparon los promedios de cada tarea para ambos grupos y ambos puntos de tiempo y se dividieron las AI por esta agrupación promedio para obtener una mejora porcentual (PI) que representa una medida de la mejora comparable a lo largo de las tareas independientemente de las unidades de medida o de la escala que reflejan las mismas.

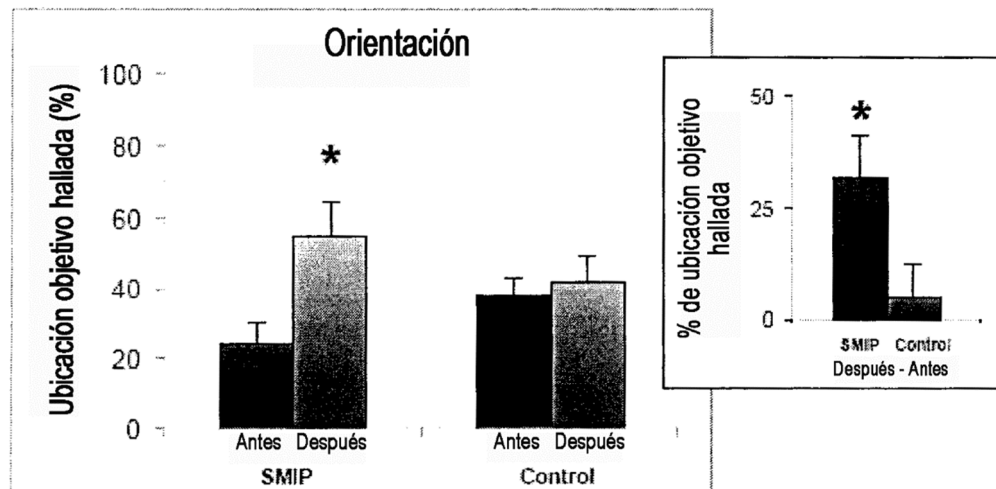
FIG. 31



$$F_{(1, 26)} = 7,43, p < 0,05$$

FIG. 32A

3200A



$$F_{(1, 26)} = 4,79, p < 0,05$$

N = 11 SMIP, N = 17 Controles

FIG. 32B

3200B

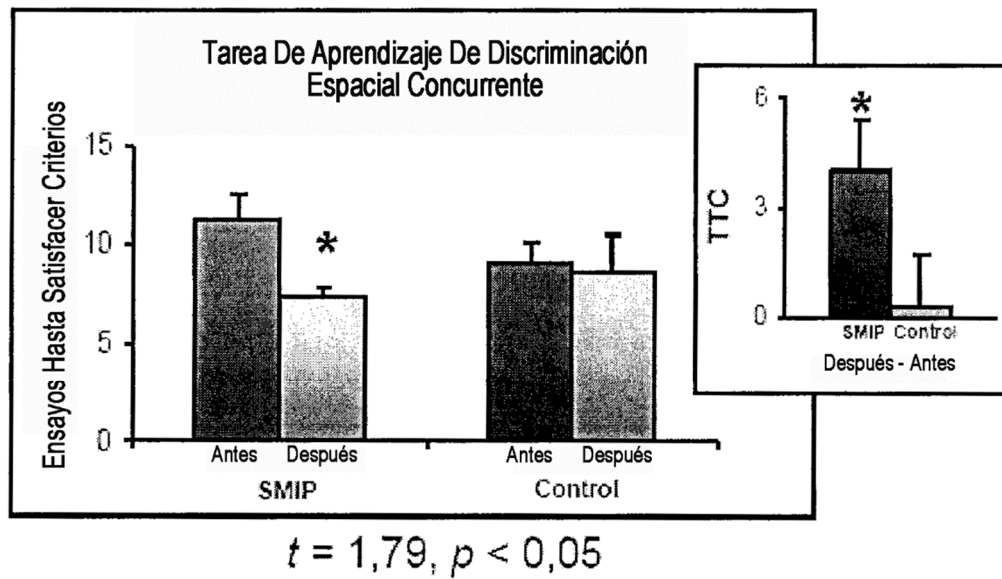
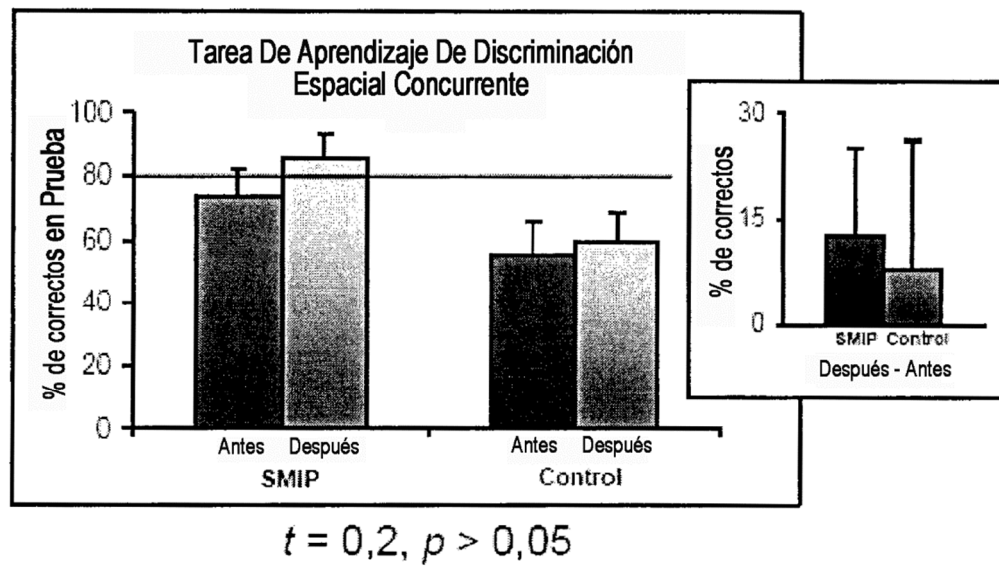


FIG. 33A

3300A

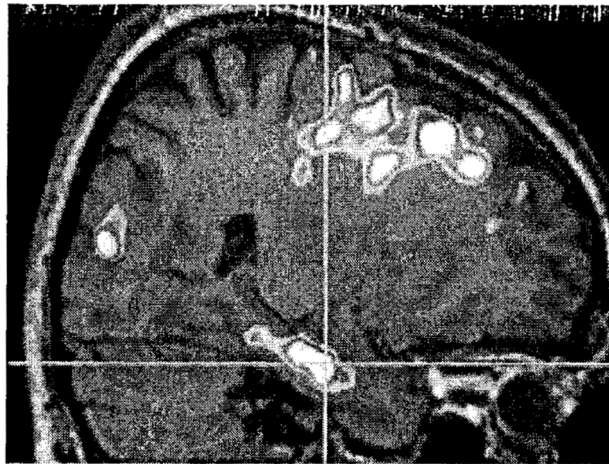


N = 10 SMIP, N = 7 Controles

FIG. 33B

3300B

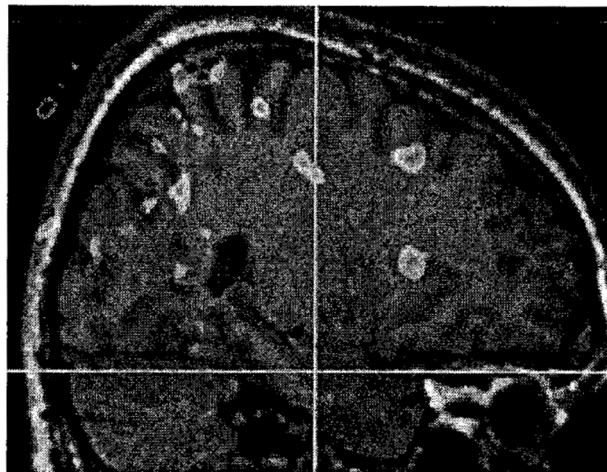
A) IRM funcional Después menos Antes del Entrenamiento de Memoria en Participantes Sanos



1,5 3,75 6,0
 $N = 7; t = 3,6, p < 0,006$
 $(-27, -11,7, -28,1)$

FIG. 34A

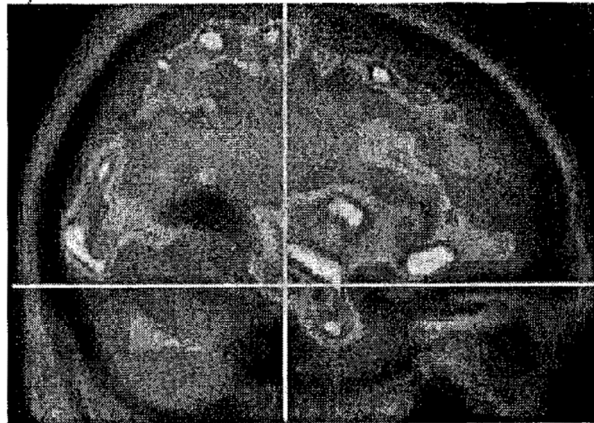
B) IRM funcional Después menos Antes del Control en Participantes Sanos



1,5 3,75 6,0
 $N = 7; t = -0,13, p > 0,05$
 $(-27,0, -11,7, -28,1)$

FIG. 34B

A) IRM estructural Después menos Antes del Entrenamiento de Memoria en Participantes Sanos



0,5 2,25 4,0

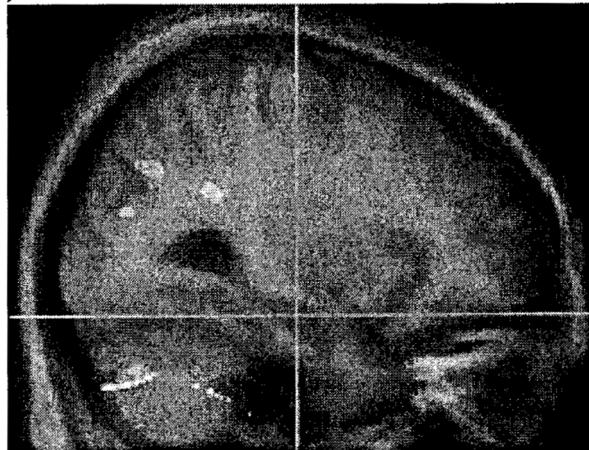
$N = 7; t = 1,64$

$(-29,0, -21,8, -19,9)$

3500A

FIG. 35A

B) IRM estructural Después menos Antes del Control en Participantes Sanos



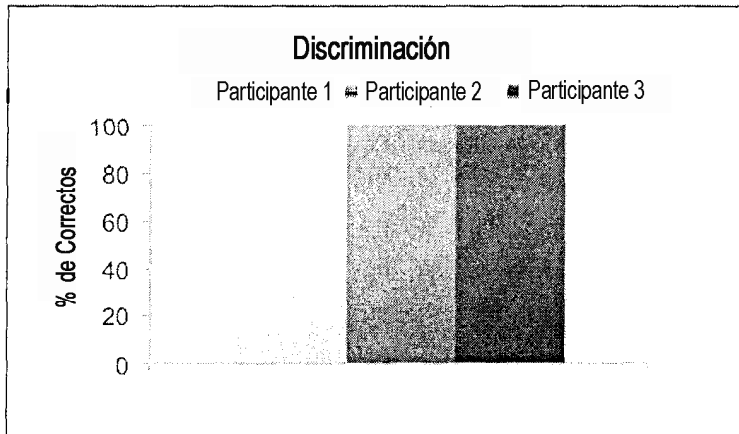
0,5 2,25 4,0

$N = 7; t = -0,44$

$(-29,0, -21,8, -19,9)$

3500B

FIG. 35B



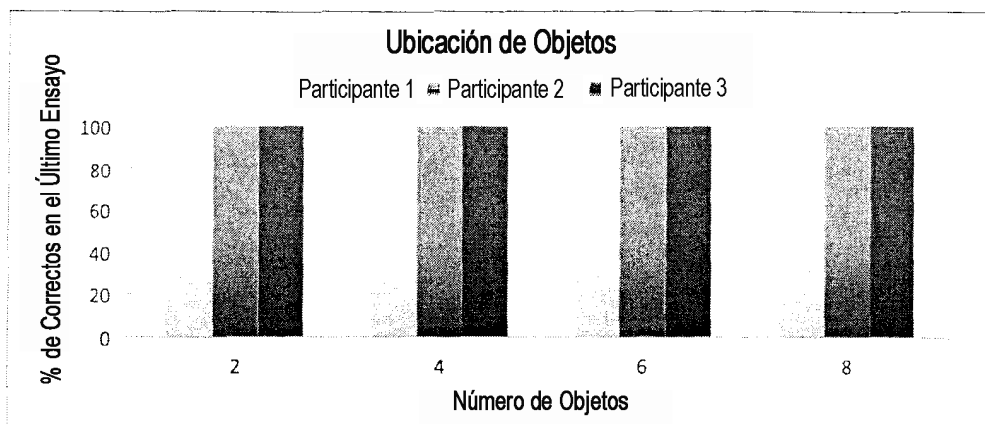
3600A

FIG. 36A



3600B

FIG. 36B



3600C

FIG. 36C

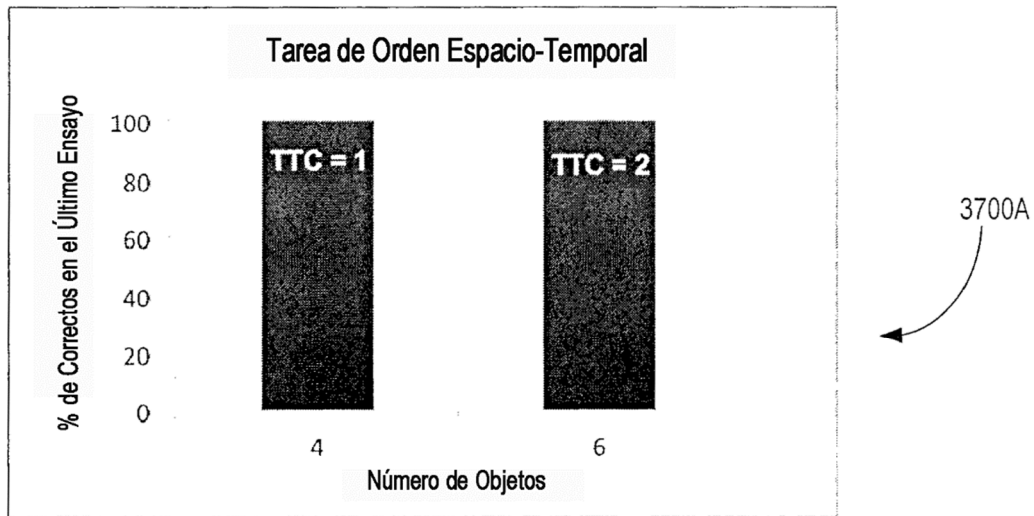


FIG. 37A

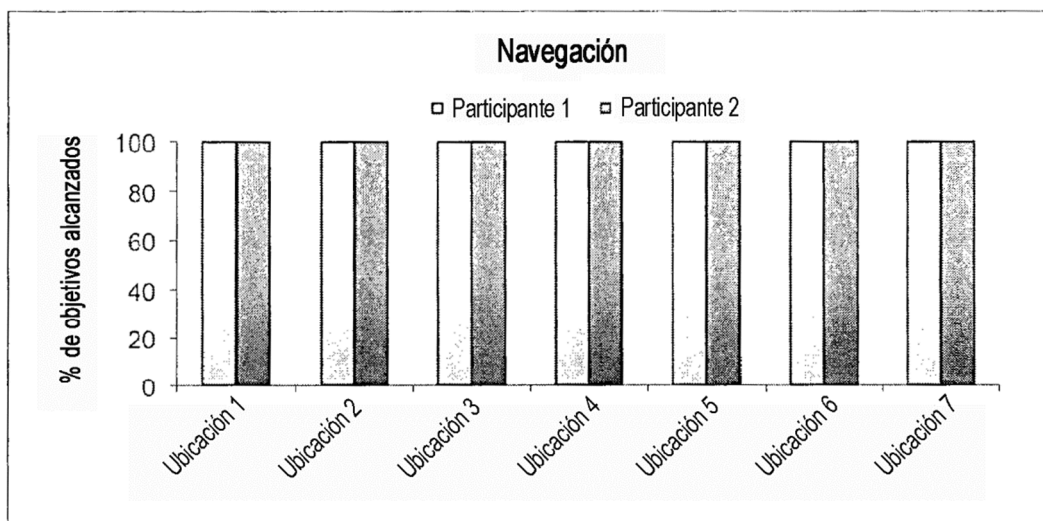
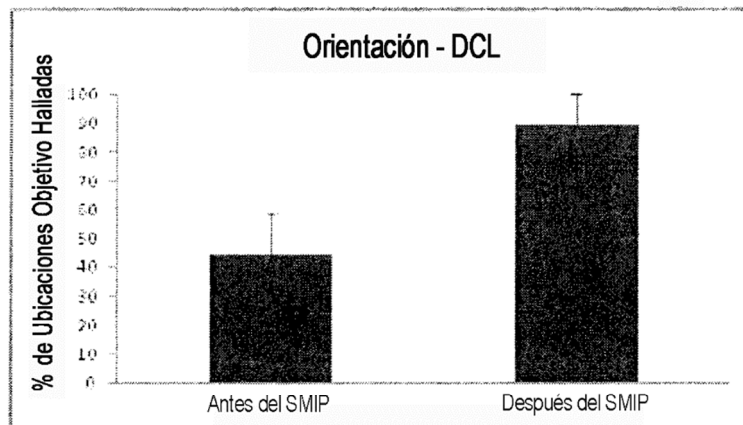
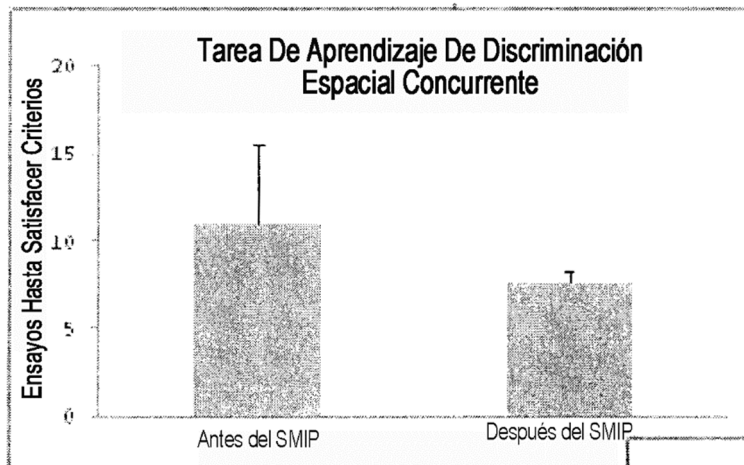


FIG. 37B



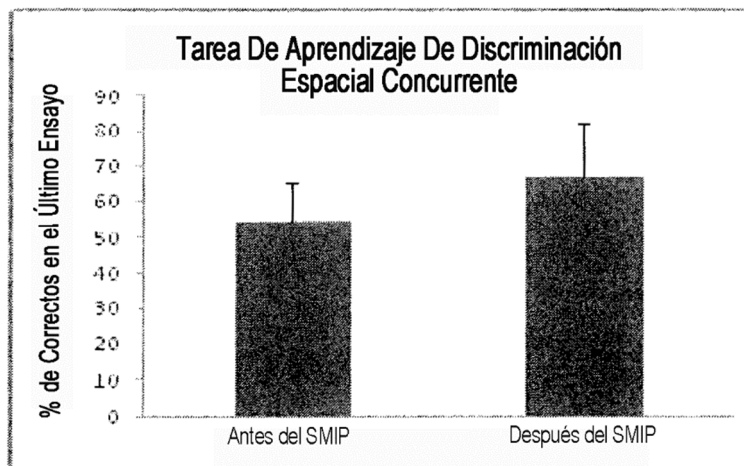
3800A

FIG. 38A



3800B

FIG. 38B



3800C

FIG. 38C

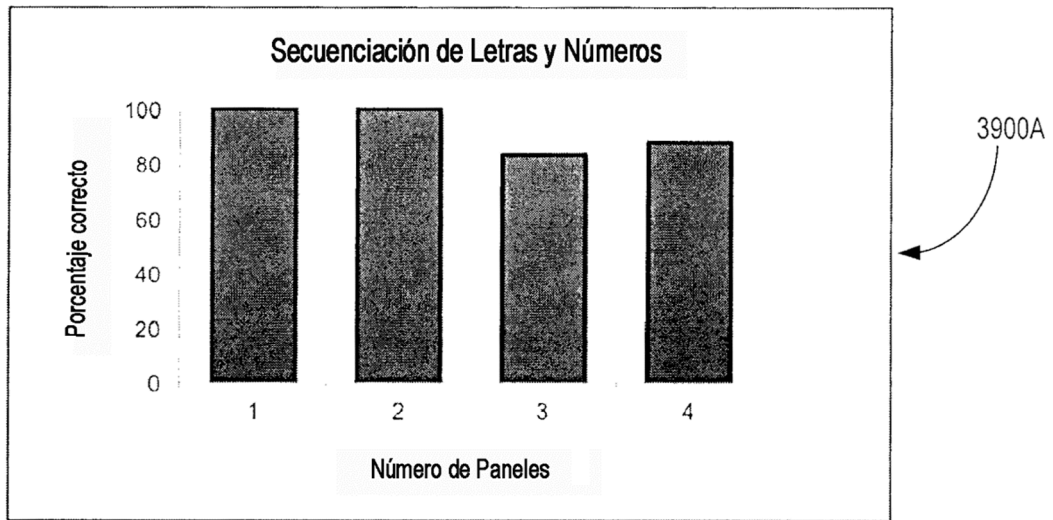


FIG. 39A

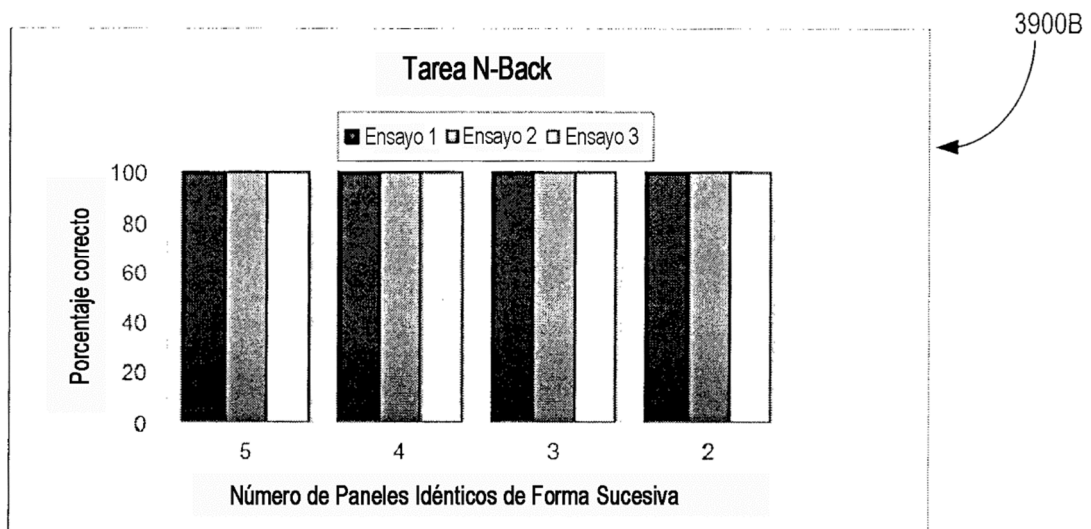


FIG. 39B

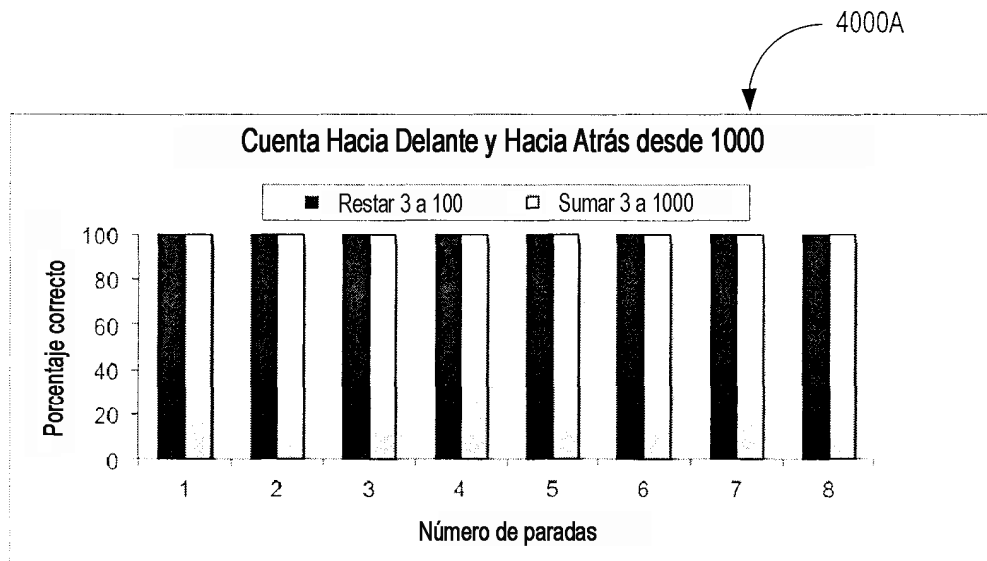


FIG. 40A

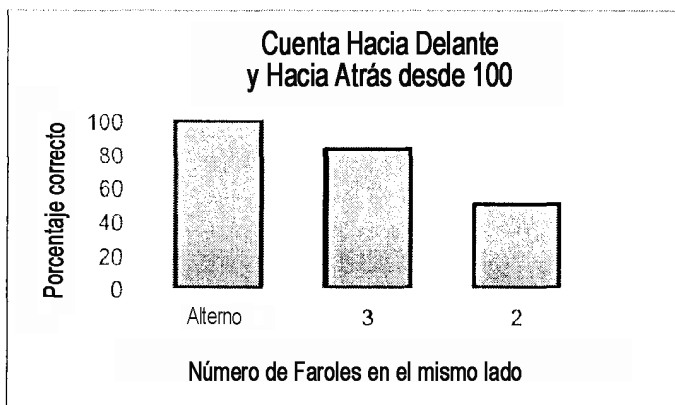


FIG. 40B

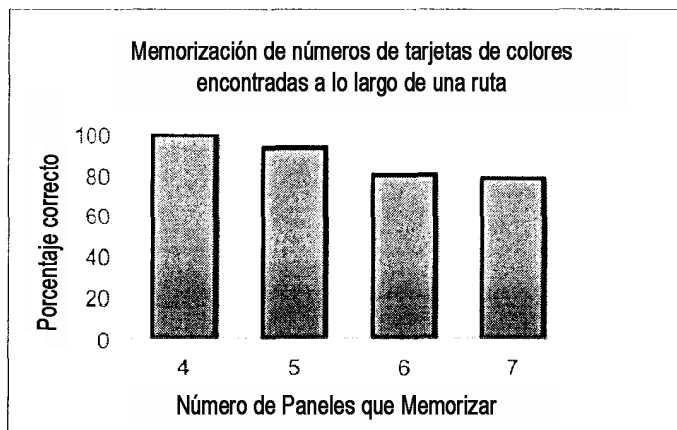
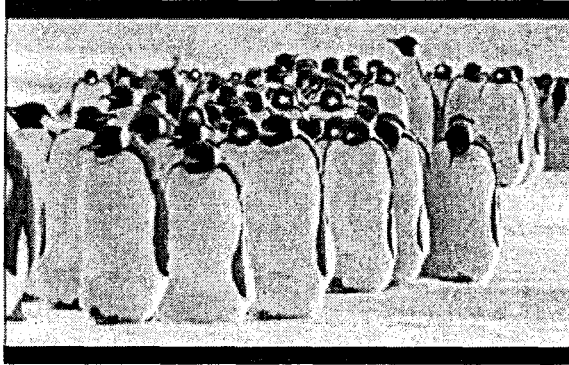


FIG. 40C

**Control de Placebo para el Programa de Mejora de Memoria Espacial
Documental educativo**



DVD

Test

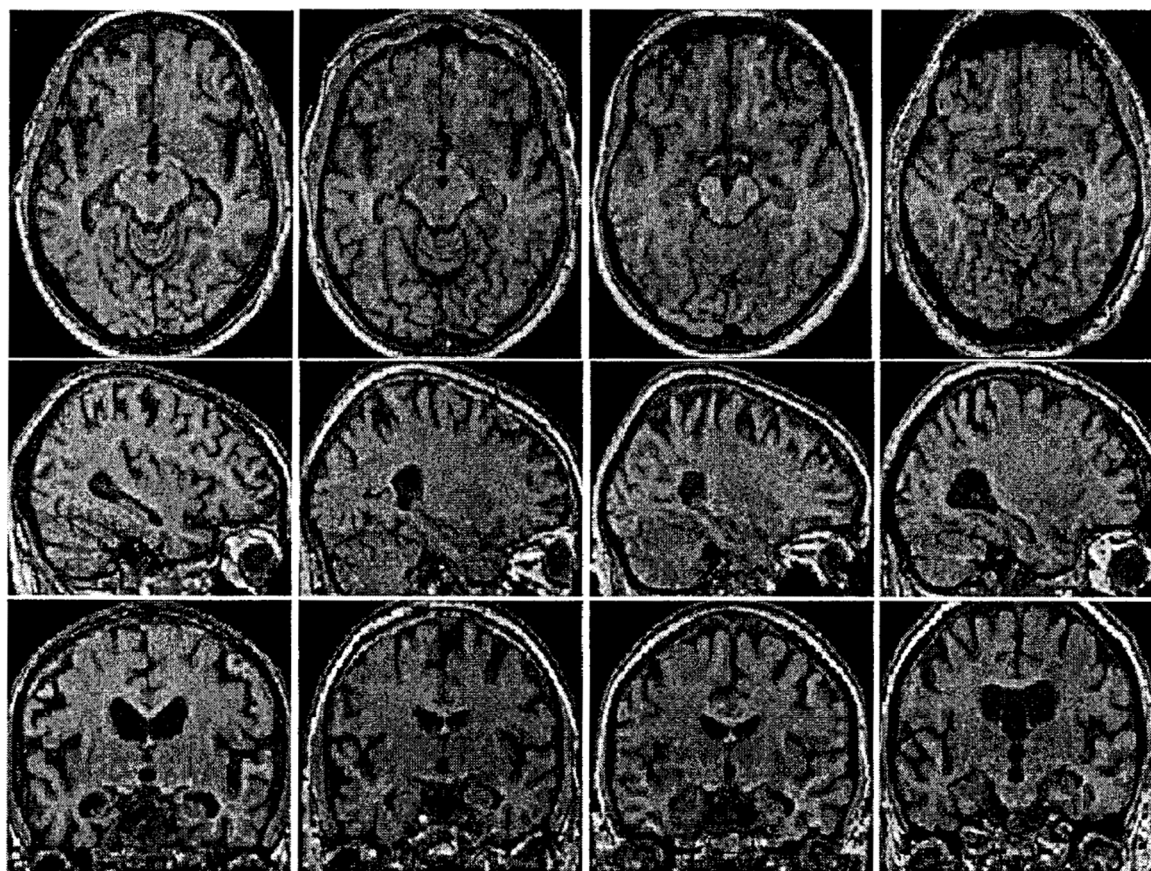
Retroinformación

1. ¿Cuánto tiempo pasan al año en la oscuridad los pingüinos en la Antártida?
 - ☐ 4 meses
 - ☐ 4 días
 - ☐ todo el año
 - ☐ 4 horas
2. ¿Cuántos cachorros de oso polar había?
 - ☐ ninguno
 - ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3

FIG. 41



4100

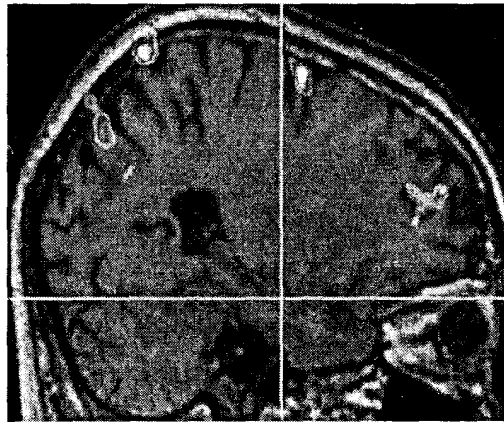


IRM estructural Antes del Entrenamiento de Memoria
en pacientes con DCL

FIG. 42

4200

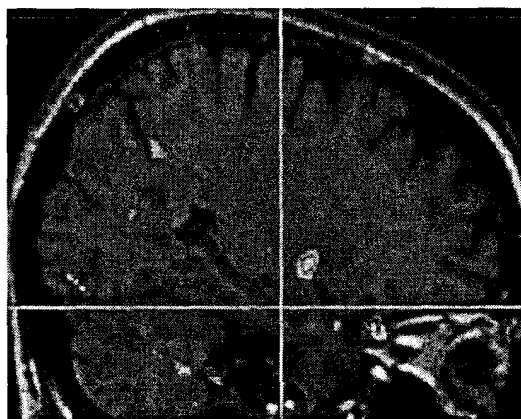
DCL, Antes del SMIP



$N = 4; t = -0,29, p > 0,05$
 $(-27, -11,7, -28,1)$

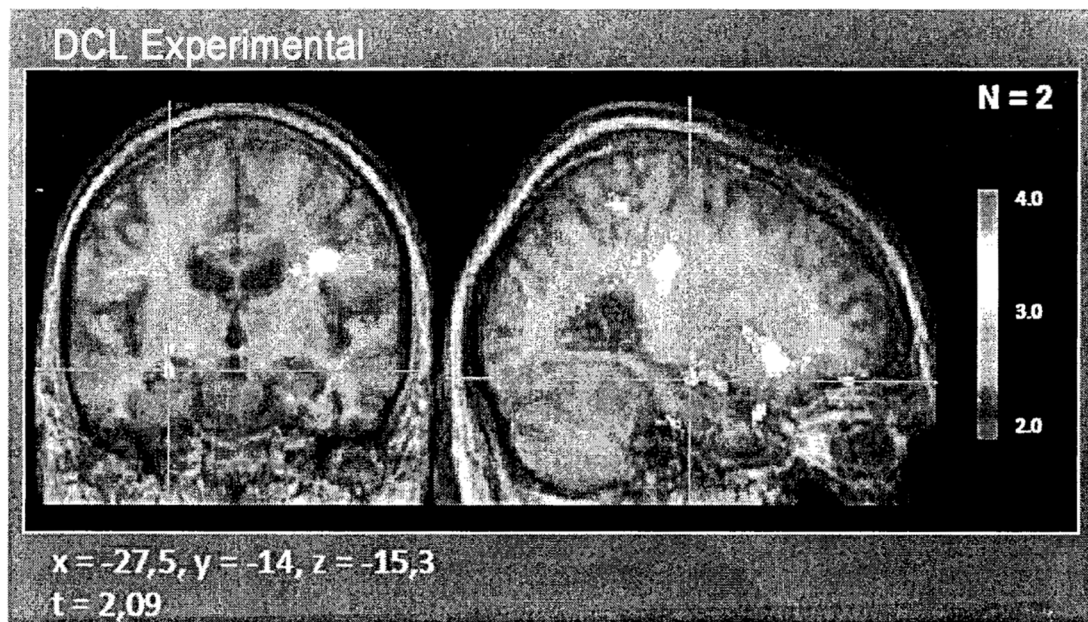
FIG. 43A

Sanos, Antes del SMIP



$N = 9; t = -2,09, p > 0,05$
 $(-27, -11,7, -28,1)$

FIG. 43B



DCL, Después menos Antes del Entrenamiento de Memoria

FIG. 44

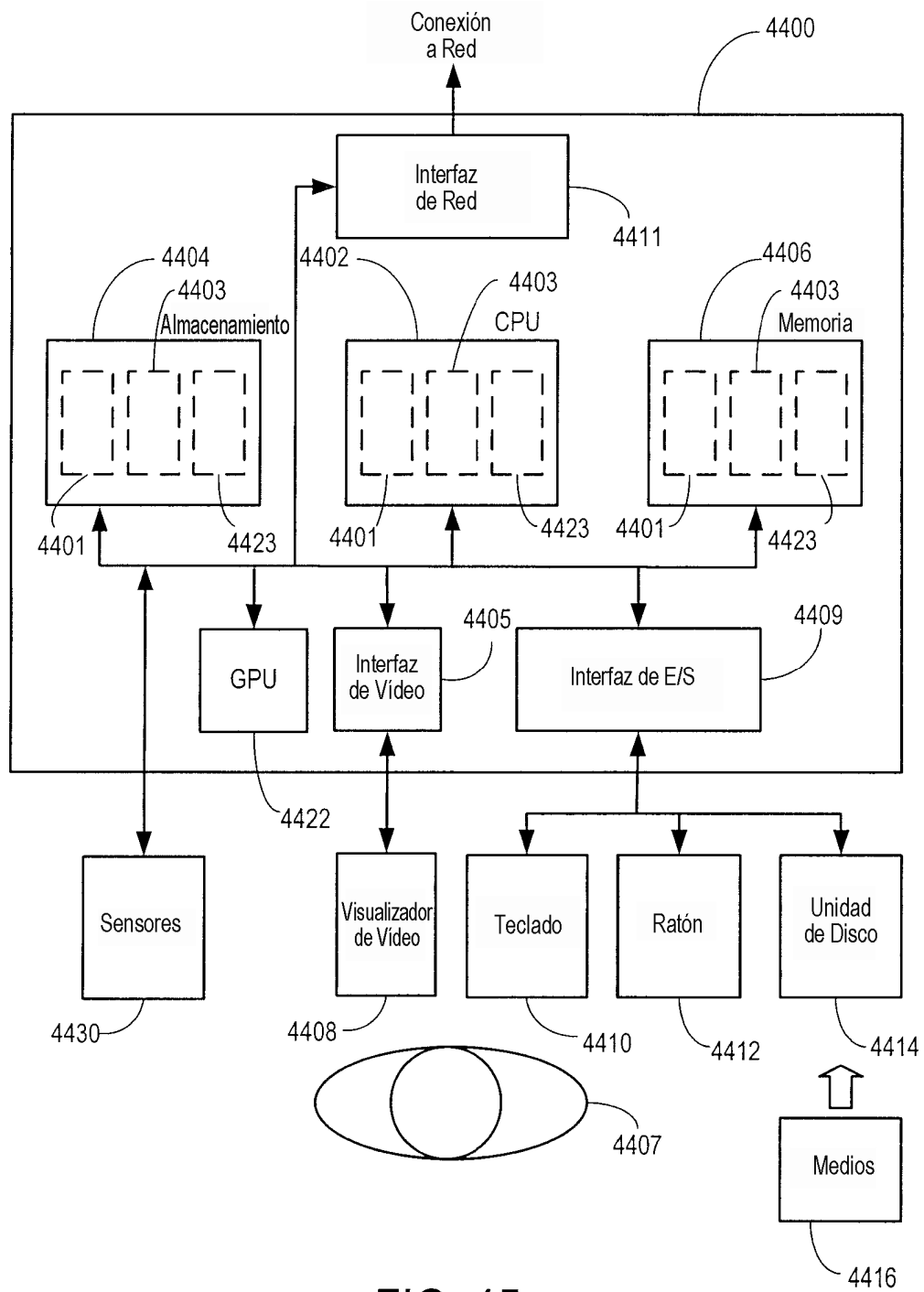


FIG. 45